

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

24. 3. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 3月31日
Date of Application:

出願番号 特願2003-097152
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP 2003-097152]

出願人 キッセイ薬品工業株式会社
Applicant(s):

REC'D 21 MAY 2004

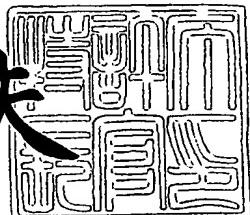
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 4月30日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 JP-A0314-0
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07H 17/00
C07D209/32
C07D307/83
C07D333/64

【発明者】

【住所又は居所】 長野県松本市岡田下岡田 89-6

【氏名】 伏見 信彦

【発明者】

【住所又は居所】 長野県南安曇郡三郷村明盛 415-1 カーサ 37 A 10
2

【氏名】 米窪 滋

【発明者】

【住所又は居所】 長野県南安曇郡豊科町大字南穂高 148-1 ラスカサス
安曇野 305

【氏名】 村仲 秀幸

【発明者】

【住所又は居所】 長野県東筑摩郡山形村 1267

【氏名】 塩原 寛明

【発明者】

【住所又は居所】 長野県松本市野溝木工 1-2-34 キッセイ第二青友寮

【氏名】 寺西 弘孝

【発明者】

【住所又は居所】 長野県松本市岡田下岡田 1350-9 ドミール岡田 20
1

【氏名】 清水 和夫

【発明者】

【住所又は居所】 長野県松本市征矢野 2-1-59 サンガーデンエトワー
ル A

【氏名】 伊東 史顕

【発明者】

【住所又は居所】 長野県塩尻市広丘郷原 1763-189

【氏名】 伊佐治 正幸

【特許出願人】

【識別番号】 000104560

【氏名又は名称】 キッセイ薬品工業株式会社

【代表者】 神澤 陸雄

【電話番号】 0263-25-9081

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 066017

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

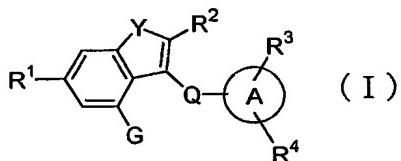
【書類名】 明細書

【発明の名称】 縮合複素環誘導体、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I)で表される縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

【化1】



〔式中〕

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロ(C₁₋₆アルキル)基、ハロ(C₁₋₆アルコキシ)基、ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基、ヒドロキシ(C₁₋₆アルコキシ)基、モノ又はジ[ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)]アミノ基、カルボキシ基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はカルバモイル(C₁₋₆アルキル)基であり；

R²は、水素原子、ハロゲン原子又はC₁₋₆アルキル基であり；

R³及びR⁴は、独立して、それぞれ、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニルオキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₂₋₆アルケニルチオ基、ハロ(C₁₋₆アルキル)基、ハロ(C₁₋₆アルコキシ)基、ハロ(C₁₋₆アルキルチオ)基、ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基、ヒドロキシ(C₂₋₆アルケニル)基、ヒドロキシ(C₁₋₆アルコキシ)基、ヒドロキシ(C₁₋₆アルキルチオ)基、カルボキシ基、カルボキシ(C₁₋₆アルキル)基、カルボキシ(C₂₋₆アルケニル)基、カルボキシ(C₁₋₆アルコキシ)基、カルボキシ(C₁₋₆アルキルチオ)基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル(C₁₋₆アルキル)基、C₂₋₇アルコキシカルボニル(C₂₋₆アルケニル)基、C₂₋₇アルコキシカルボニル(C₁₋₆アルコキシ)基、C₂₋₇アルコキシカルボニル(C₁₋₆アルキルチオ)

基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、-U-V-W-N(R⁵)-Z、又は下記置換基群αから選択される任意の基を1~3個有していてもよい下記置換基(i)~(xxxviii)であり；

(i) C₆₋₁₀アリール基、(ii) C₆₋₁₀アリール-O-、(iii) C₆₋₁₀アリール-S-、(iv) C₆₋₁₀アリール(C₁₋₆アルキル)基、(v) C₆₋₁₀アリール(C₁₋₆アルコキシ)基、(vi) C₆₋₁₀アリール(C₁₋₆アルキルチオ)基、(vii) ヘテロアリール基、(viii) ヘテロアリール-O-、(ix) ヘテロアリール-S-、(x) ヘテロアリール(C₁₋₆アルキル)基、(xi) ヘテロアリール(C₁₋₆アルコキシ)基、(xii) ヘテロアリール(C₁₋₆アルキルチオ)基、(xiii) C₃₋₈シクロアルキル基、(xiv) C₃₋₈シクロアルキル-O-、(xv) C₃₋₈シクロアルキル-S-、(xvi) C₃₋₈シクロアルキル(C₁₋₆アルコキシ)基、(xvii) C₃₋₈シクロアルキル(C₁₋₆アルキルチオ)基、(xviii) C₃₋₈シクロアルキル(C₁₋₆アルキル)基、(xix) ヘテロシクロアルキル基、(xx) ヘテロシクロアルキル-O-、(xxi) ヘテロシクロアルキル-S-、(xxii) ヘテロシクロアルキル(C₁₋₆アルキル)基、(xxiii) ヘテロシクロアルキル(C₁₋₆アルコキシ)基、(xxiv) ヘテロシクロアルキル(C₁₋₆アルキルチオ)基、(xxv) 芳香族環状アミノ基、(xxvi) 芳香族環状アミノ(C₁₋₆アルキル)基、(xxvii) 芳香族環状アミノ(C₁₋₆アルコキシ)基又は(xxviii) 芳香族環状アミノ(C₁₋₆アルキルチオ)基

Uは、-O-、-S-又は単結合であり（但し、Uが-O-又は-S-の場合、V及びWは同時に単結合ではない）；

Vは、水酸基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基、C₂₋₆アルケニレン基又は単結合であり；

Wは、-CO-、-SO₂-、-C(=NH)-又は単結合であり；

Zは、水素原子、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₆₋₁₀アリール(C₂₋₇アルコキシカルボニル)基、ホルミル基、-R^A、-COR^B、-SO₂R^B、-CON(R^C)R^D、-CSN(R^C)R^D、-SO₂NHR^A又は-C(=NR^E)N(R^F)R^Gであり；

R^5 、 R^A 、 R^C 及び R^D は、独立して、それぞれ、水素原子、下記置換基群 β から選択される任意の基を1～5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、又は下記置換基群 α から選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基（ $xxxix$ ）～（ $xxxiii$ ）であり；或いは

（ $xxxix$ ）C₆₋₁₀アリール基、（ xxx ）ヘテロアリール基、（ $xxxii$ ）C₃₋₈シクロアルキル基又は（ $xxxiii$ ）ヘテロシクロアルキル基

Z 及び R^5 が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 α から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；若しくは

R^C 及び R^D が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 α から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

R^B は、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₆₋₁₀アリールスルホニルアミノ基、下記置換基群 β から選択される任意の基を1～5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、又は下記置換基群 α から選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基（ $xxxiii$ ）～（ $xxxiv$ ）であり；

（ $xxxiii$ ）C₆₋₁₀アリール基、（ $xxxiv$ ）ヘテロアリール基、（ xxv ）C₃₋₈シクロアルキル基又は（ $xxvi$ ）ヘテロシクロアルキル基

R^E 、 R^F 及び R^G は、独立して、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、C₂₋₇アシル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₆₋₁₀アリール（C₂₋₇アルコキシカルボニル）基、ニトロ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミミドイル基、又は下記置換基群 β から選択される任意の基を1～5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であるか；或いは

R^E 及び R^F が結合してエチレン基を形成し；若しくは

R^F 及び R^G が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 α から選択される任意の基を有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

Y は、-O-、-S-、又はC₁₋₆アルキル基又はハロ（C₁₋₆アルキル）基で置換されていてもよい-NH-であり；

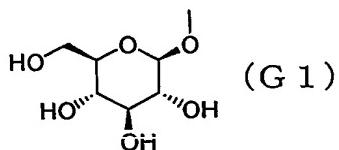
Q は、-C₁₋₆アルキレン-、-C₂₋₆アルケニレン-、-C₁₋₆アルキレン-O-、-C₁₋₆アルキレン-S-、-O-C₁₋₆アルキレン-、-S-C₁₋₆アル

キレンー、 $-C_{1-6}$ アルキレン-O- C_{1-6} アルキレンー、又は $-C_{1-6}$ アルキレン-S- C_{1-6} アルキレンーであり；

環Aは、 C_{6-10} アリール基又はヘテロアリール基であり；

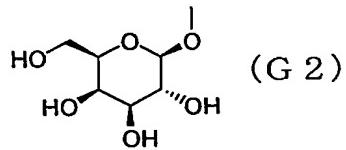
Gは、式

【化2】



または式

【化3】



で表される基であり；

〔置換基群 α 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ(C_{1-6} アルキル)基、ハロ(C_{1-6} アルコキシ)基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルコキシ)基、アミノ(C_{1-6} アルキル)基、アミノ(C_{1-6} アルコキシ)基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、モノ又はジ[ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)]アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(C_{1-6} アルキル)基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、及び-CO-N(R^H)R^I

〔置換基群 β 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、ハロ(C_{1-6} アルコキシ)基、ハロ(C_{1-6} アルキルチオ)基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルコキシ)基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキルチオ)基、アミノ(C_{1-6} アルコキシ)基、アミノ(C_{1-6} アルキルチオ)基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、モノ又はジ[ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)]アミノ基、ウレイド基、ス

ルファミド基、モノ又はジ（C₁₋₆アルキル）ウレイド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C₁₋₆アルキル）〕ウレイド基、モノ又はジ（C₁₋₆アルキル）スルファミド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C₁₋₆アルキル）〕スルファミド基、C₂₋₆アシルアミノ基、アミノ（C₂₋₆アシルアミノ）基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル（C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ）基、カルボキシ基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、-CON(R^H)R^I、及び前記置換基群 α から選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基（x x x v i i）～（x x x x v i i i）；
 （x x x v i i）C₆₋₁₀アリール基、（x x x v i i i）C₆₋₁₀アリール-O-、（x x x i x）C₆₋₁₀アリール（C₁₋₆アルコキシ）基、（x x x x）C₆₋₁₀アリール（C₁₋₆アルキルチオ）基、（x x x x i）ヘテロアリール基、（x x x x i i）ヘテロアリール-O-、（x x x x i i i）C₃₋₈シクロアルキル基、（x x x x i v）C₃₋₈シクロアルキル-O-、（x x x x v）ヘテロシクロアルキル基、（x x x x v i）ヘテロシクロアルキル-O-、（x x x x v i i）脂環式アミノ基又は（x x x x v i i i）芳香族環状アミノ基

R^H及びR^Iは、独立して、それぞれ、水素原子、又は下記置換基群 γ から選択される任意の基を1～3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であるか；或いは

両者が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 δ から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

〔置換基群 γ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロ（C₁₋₆アルコキシ）基、ヒドロキシ（C₁₋₆アルコキシ）基、アミノ（C₁₋₆アルコキシ）基、モノ又はジ（C₁₋₆アルキル）アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C₁₋₆アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ（C₁₋₆アルキル）ウレイド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C₁₋₆アルキル）〕ウレイド基、モノ又はジ（C₁₋₆アルキル）スルファミド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C₁₋₆アルキル）〕スルファミド基、C₂₋₆アシルアミノ基、アミノ（C₂₋₆アシルアミノ）基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル（

C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ) 基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び $-CON(R^J)R^K$

〔置換基群 δ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ(C_{1-6} アルキル)基、ハロ(C_{1-6} アルコキシ)基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルコキシ)基、アミノ(C_{1-6} アルキル)基、アミノ(C_{1-6} アルコキシ)基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、モノ又はジ[ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)]アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(C_{1-6} アルキル)基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び $-CON(R^J)R^K$

R^J 及び R^K は、独立して、それぞれ、水素原子、又は水酸基、アミノ基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか；或いは

両者が結合して隣接する窒素原子と共に、水酸基、アミノ基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成する。

【請求項2】 R^2 が水素原子であり； Y が $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ であり； Q がエチレン基である、請求項1記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

【請求項3】 環Aがベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環又はピリダジン環から誘導される基である、請求項1又は2記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

【請求項4】 環Aがフェニル基である、請求項3記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

【請求項5】 環Aがピリジル基である、請求項3記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

【請求項6】 請求項1～5の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬

理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項7】 請求項1～5の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT活性阻害剤。

【請求項8】 SGLTがSGLT1及び／又はSGLT2である、請求項7記載のヒトSGLT活性阻害剤。

【請求項9】 食後高血糖抑制剤である、請求項7又は8記載のヒトSGLT活性阻害剤。

【請求項10】 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤である、請求項7又は8記載のヒトSGLT活性阻害剤。

【請求項11】 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うつ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、請求項10記載のヒトSGLT活性阻害剤。

【請求項12】 耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤である、請求項7又は8記載のヒトSGLT活性阻害剤。

【請求項13】 剤形が徐放性製剤である、請求項6記載の医薬組成物。

【請求項14】 剤形が徐放性製剤である、請求項7～12の何れかに記載のヒトSGLT活性阻害剤。

【請求項15】 インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド

-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクトーアシッドージペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β 3-アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイльтランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α 2-アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、請求項6記載の医薬組成物。

【請求項16】 インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファタ

ーゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドログナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクトーアシッドージペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラー系化合物、 β 3-アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイльтランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α 2-アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、請求項7~12の何れかに記載のヒトSGLT活性阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品として有用な縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容さ

れる塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途に関するものである。

【0002】

さらに詳しく述べれば、本発明は、例えば、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症又は肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤として有用な、ヒトSGLT活性阻害作用を有する縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途に関するものである。

【0003】

【従来の技術】

糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、充分なコントロールや継続的実施が困難な場合、薬物療法が併用されている。また、糖尿病の治療により慢性合併症の発症や進展を阻止するためには、長期に亘る厳格な血糖コントロールが必要であることが大規模臨床試験により確認されている（例えば、非特許文献1及び2参照）。更には、耐糖能異常や大血管障害に関する多くの疫学研究は、糖尿病に加え、境界型である耐糖能異常も大血管障害のリスク因子であることを示しており、食後高血糖是正の必要性が着目されている（例えば、非特許文献3参照）。

【0004】

現在、近年の糖尿病患者数の急増を背景に糖尿病治療薬として種々の薬剤が開発されており、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬、インスリン感受性増強薬や α -グルコシダーゼ阻害薬などの糖尿病治療薬が使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、インスリン感受性増強薬には浮腫などの副作用が認められることがある上、肥満化を促進させることが懸念されている。また、小腸における糖質の消化・吸収を遅延させる α -グルコシダーゼ阻害薬が食後高血糖改善のために使用されており、その一つであるアカルボースには、耐糖能異常者に適応することにより、糖尿病の発症を予防又は遅延させる効果があることが報告されている（例えば、非特許文献3参照）。

文献4参照）。しかしながら、 α -グルコシダーゼ阻害薬は、単糖であるグルコース摂取による血糖上昇には作用しないため（例えば、非特許文献5参照）、最近における食事中の糖質構成の変化に伴い、更に広範な糖質吸収阻害作用が要請されている。

【0005】

また、近年、腎臓において過剰なグルコースの再吸収を阻害することで尿糖の排泄を促進させて血糖値を低下させる、新しいタイプの糖尿病治療薬の研究開発が推進されている（例えば、非特許文献6参照）。また、腎臓の近位尿細管のS1領域にSGLT2（ナトリウム依存性グルコース輸送担体2）が存在し、このSGLT2が糸球体ろ過されたグルコースの再吸収に主として関与していることが報告されている（例えば、非特許文献7参照）。それ故、ヒトSGLT2を阻害することにより腎臓での過剰なグルコースの再吸収を抑制し、尿から過剰なグルコースを排泄させて血糖値を正常化することができる。また、このような尿糖排泄促進薬は過剰な血糖を尿から排泄させるため、体内での糖の蓄積が減少することから、肥満症の防止又は軽減効果や利尿効果も期待できる。更には、高血糖症に起因し、糖尿病や肥満症の進展に伴い発症する各種の関連疾患にも有用であると考えられる。

【0006】

更には、糖質の吸収を司る小腸には、SGLT1（ナトリウム依存性グルコース輸送担体1）が存在することが知られている。また、ヒトSGLT1の先天的異常による機能不全の患者ではグルコース及びガラクトースの吸収が不良となることが報告されており（例えば、非特許文献8～10参照）、SGLT1はグルコースとガラクトースの吸収に関与することが確認されている（例えば、非特許文献11及び12参照）。加えて、OLETFラットやストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおいてSGLT1のmRNAや蛋白が増加し、グルコース等の吸収が亢進していることが確認されている（例えば、非特許文献13及び14参照）。また、糖尿病患者は、一般的に糖質の消化・吸収が亢進しており、例えば、ヒト小腸において、SGLT1のmRNAや蛋白が高発現していることが確認されている（例えば、非特許文献15参照）。それ故、ヒトSGLT1を阻害する

ことにより小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができ、特に上記作用機作に基づき糖質吸収を遅延させて食後高血糖の是正が可能であると考えられる。

【0007】

従って、上述の問題を軽減又は解消すべく、ヒトSGLT活性阻害作用を有する、新しい作用機序による糖尿病治療薬の早期開発が囁きされている。

【0008】

本発明記載の縮合複素環誘導体は全く新規な化合物であり、当該縮合複素環誘導体がSGLT1阻害活性及び／又はSGLT2阻害活性を有しており、小腸においてグルコースやガラクトースの吸収を阻害する、或いは腎臓での過剰なグルコースの再吸収を抑制する薬剤として有用であることは何ら報告されていない。

【0009】

【非特許文献1】

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 「N. Engl. J. Med.」, 1993年9月, 第329巻, 第14号, p. 977-986

【非特許文献2】

UK Prospective Diabetes Study Group, 「Lancet」, 1998年9月, 第352巻, 第9131号, p. 837-853

【非特許文献3】

富永真琴, 「内分泌・糖尿病科」, 2001年11月, 第13巻, 第5号, p. 534-542

【非特許文献4】

Jean-Louis Chiasson、外5名, 「Lancet」, 2002年6月, 第359巻, 第9323号, p. 2072-2077

【非特許文献5】

小高裕之、外3名, 「日本栄養・食糧学会誌」, 1992年, 第45巻, p. 27

【0010】

【非特許文献6】

Luciano Rossetti、外4名、「J. Clin. Invest.」, 1987年5月, 第79卷, p. 1510-1515

【非特許文献7】

Yoshikatsu Kanai、外4名、「J. Clin. Invest.」, 1994年1月, 第93卷, p. 397-404

【非特許文献8】

馬場忠雄、外1名、「別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ」, 1998年, 第19号, p. 552-554

【非特許文献9】

笠原道弘、外2名、「最新医学」, 1996年1月, 第51卷, 第1号, p. 84-90

【非特許文献10】

土屋友房、外1名、「日本臨牀」, 1997年8月, 第55卷, 第8号, p. 2131-2139

【0011】

【非特許文献11】

金井好克、「腎と透析」, 1998年12月, 第45卷, 臨時増刊号, p. 232-237

【非特許文献12】

E.Turk、外4名、「Nature」, 1991年3月, 第350卷, p. 354-356

【非特許文献13】

Y. Fujita、外5名、「Diabetologia」, 1998年, 第41卷, p. 1459-1466

【非特許文献14】

J.Dyer、外5名、「Biochem. Soc. Trans.」, 1997年, 第25卷, p. 479S

【非特許文献15】

J.Dyer、外4名、「Am. J. Physiol.」, 2002年2月, 第282卷, 第

2号, p. G241-G248

【0012】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、ヒトSGLT活性阻害作用を発現する、新規な化合物を提供するものである。

【0013】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、ヒトSGLT活性阻害作用を発現する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、下記一般式（I）で表されるある種の縮合複素環誘導体が、下記の如くヒトSGLT1及び／又はSGLT2阻害活性を発現し、血糖値上昇抑制作用若しくは血糖低下作用を有する優れた薬剤であるという知見を得、本発明を成すに至った。

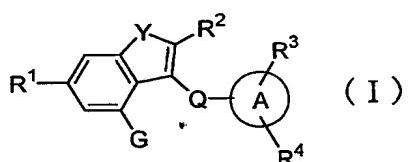
【0014】

即ち、本発明は、

(1) 下記一般式（I）で表される縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ：

【0015】

【化4】



【0016】

〔式中

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、モノ又はジ（C₁₋₆アルキル）アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロ（C₁₋₆アルキル）基、ハロ（C₁₋₆アルコキシ）基、ヒドロキシ（C₁₋₆アルキル）基、ヒドロキシ（C₁₋₆アルコキシ）基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C₁₋₆アルキル）〕アミノ基、カルボキシ基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はカルバモイル（C₁₋₆アルキル）基であり；

R²は、水素原子、ハロゲン原子又はC₁₋₆アルキル基であり；

R³及びR⁴は、独立して、それぞれ、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニルオキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₂₋₆アルケニルチオ基、ハロ(C₁₋₆アルキル)基、ハロ(C₁₋₆アルコキシ)基、ハロ(C₁₋₆アルキルチオ)基、ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基、ヒドロキシ(C₂₋₆アルケニル)基、ヒドロキシ(C₁₋₆アルコキシ)基、ヒドロキシ(C₁₋₆アルキルチオ)基、カルボキシ基、カルボキシ(C₁₋₆アルキル)基、カルボキシ(C₂₋₆アルケニル)基、カルボキシ(C₁₋₆アルコキシ)基、カルボキシ(C₁₋₆アルキルチオ)基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル(C₁₋₆アルキル)基、C₂₋₇アルコキシカルボニル(C₂₋₆アルケニル)基、C₂₋₇アルコキシカルボニル(C₁₋₆アルコキシ)基、C₂₋₇アルコキシカルボニル(C₁₋₆アルキルチオ)基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、-U-V-W-N(R⁵)-Z、又は下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基(i)～(xxxviii)であり；

(i) C₆₋₁₀アリール基、(ii) C₆₋₁₀アリール-O-、(iii) C₆₋₁₀アリール-S-、(iv) C₆₋₁₀アリール(C₁₋₆アルキル)基、(v) C₆₋₁₀アリール(C₁₋₆アルコキシ)基、(vi) C₆₋₁₀アリール(C₁₋₆アルキルチオ)基、(vii) ヘテロアリール基、(viii) ヘテロアリール-O-、(ix) ヘテロアリール-S-、(x) ヘテロアリール(C₁₋₆アルキル)基、(xi) ヘテロアリール(C₁₋₆アルコキシ)基、(xii) ヘテロアリール(C₁₋₆アルキルチオ)基、(xiii) C₃₋₈シクロアルキル基、(xiv) C₃₋₈シクロアルキル-O-、(xv) C₃₋₈シクロアルキル-S-、(xvi) C₃₋₈シクロアルキル(C₁₋₆アルキル)基、(xvii) C₃₋₈シクロアルキル(C₁₋₆アルコキシ)基、(xviii) C₃₋₈シクロアルキル(C₁₋₆アルキルチオ)基、(xix) ヘテロシクロアルキル基、(xx) ヘテロシクロアルキル-O-、(xxi) ヘテロシクロアルキル-S-、(xxii) ヘテロシクロアルキル(C₁₋₆アルキル)基、(xxiii) ヘテロシクロアルキル(C₁₋₆アルコキシ)基、(xxiv) ヘテロシクロアルキル(C₁₋₆アルキルチオ)基、(xxv) 芳香

族環状アミノ基、(x x v i) 芳香族環状アミノ(C₁₋₆アルキル)基、(x x v i i) 芳香族環状アミノ(C₁₋₆アルコキシ)基又は(x x v i i i) 芳香族環状アミノ(C₁₋₆アルキルチオ)基

Uは、-O-、-S-又は単結合であり（但し、Uが-O-又は-S-の場合、V及びWは同時に単結合ではない）；

Vは、水酸基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基、C₂₋₆アルケニレン基又は単結合であり；

Wは、-CO-、-SO₂-、-C(=NH)-又は単結合であり；

Zは、水素原子、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₆₋₁₀アリール(C₂₋₇アルコキシカルボニル)基、ホルミル基、-R^A、-COR^B、-SO₂R^B、-CON(R^C)RD、-CSN(R^C)RD、-SO₂NHR^A又は-C(=NR^E)N(R^F)RGであり；

R⁵、R^A、R^C及びR^Dは、独立して、それぞれ、水素原子、下記置換基群 β から選択される任意の基を1～5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、又は下記置換基群 α から選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基(x x i x)～(x x x i i)であり；或いは

(x x i x) C₆₋₁₀アリール基、(x x x) ヘテロアリール基、(x x x i) C₃₋₈シクロアルキル基又は(x x x i i) ヘテロシクロアルキル基

Z及びR⁵が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 α から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；若しくは

R^C及びR^Dが結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 α から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

R^Bは、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₆₋₁₀アリールスルホニルアミノ基、下記置換基群 β から選択される任意の基を1～5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、又は下記置換基群 α から選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基(x x x i i i)～(x x x v i)であり；

(x x x i i i) C₆₋₁₀アリール基、(x x x i v) ヘテロアリール基、(x x x v) C₃₋₈シクロアルキル基又は(x x x v i) ヘテロシクロアルキル基

R^E 、 R^F 及び R^G は、独立して、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、C₂₋₇アシル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₆₋₁₀アリール（C₂₋₇アルコキシカルボニル）基、ニトロ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミミドイル基、又は下記置換基群 β から選択される任意の基を1～5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であるか；或いは

R^E 及び R^F が結合してエチレン基を形成し；若しくは

R^F 及び R^G が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 α から選択される任意の基を有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

Yは、-O-、-S-、又はC₁₋₆アルキル基又はハロ（C₁₋₆アルキル）基で置換されていてもよい-NH-であり；

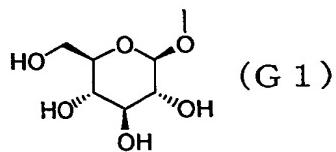
Qは、-C₁₋₆アルキレン-、-C₂₋₆アルケニレン-、-C₁₋₆アルキレン-O-、-C₁₋₆アルキレン-S-、-O-C₁₋₆アルキレン-、-S-C₁₋₆アルキレン-、-C₁₋₆アルキレン-O-C₁₋₆アルキレン-、又は-C₁₋₆アルキレン-S-C₁₋₆アルキレン-であり；

環Aは、C₆₋₁₀アリール基又はヘテロアリール基であり；

【0017】

Gは、式

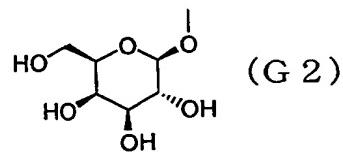
【化5】



【0018】

または式

【化6】



で表される基であり；

【0019】

〔置換基群 α 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロ(C₁₋₆アルキル)基、ハロ(C₁₋₆アルコキシ)基、ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基、ヒドロキシ(C₁₋₆アルコキシ)基、アミノ(C₁₋₆アルキル)基、アミノ(C₁₋₆アルコキシ)基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、モノ又はジ[ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)]アミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ(C₁₋₆アルキル)基、カルボキシ基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、及び-CO-N(R^H)R^I

〔置換基群 β 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、ハロ(C₁₋₆アルコキシ)基、ハロ(C₁₋₆アルキルチオ)基、ヒドロキシ(C₁₋₆アルコキシ)基、ヒドロキシ(C₁₋₆アルキルチオ)基、アミノ(C₁₋₆アルコキシ)基、アミノ(C₁₋₆アルキルチオ)基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、モノ又はジ[ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)]アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)ウレイド基、モノ又はジ[ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)]ウレイド基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)スルファミド基、モノ又はジ[ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)]スルファミド基、C₂₋₆アシルアミノ基、アミノ(C₂₋₆アシルアミノ)基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル(C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ)基、カルボキシ基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、-CO-N(R^H)R^I、及び前記置換基群 α から選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基(x x x v i i)～(x x x x v i i i)；

(x x x v i i) C₆₋₁₀アリール基、(x x x v i i i) C₆₋₁₀アリール-O-、(x x x i x) C₆₋₁₀アリール(C₁₋₆アルコキシ)基、(x x x x) C₆₋₁₀アリール(C₁₋₆アルキルチオ)基、(x x x x i) ヘテロアリール基、(x x x x i i) ヘテロアリール-O-、(x x x x i i i) C₃₋₈シクロアルキル基、(x x x x i v) C₃₋₈シクロアルキル-O-、(x x x x v) ヘテロシクロアルキル基、(x x x x v i) ヘテロシクロアルキル-O-、(x x x x v i i)

) 脂環式アミノ基又は (x x x x v i i) 芳香族環状アミノ基

R^H及びR^Iは、独立して、それぞれ、水素原子、又は下記置換基群γから選択される任意の基を1～3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であるか；或いは

両者が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群δから選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

[置換基群γ]

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロ(C₁₋₆アルコキシ)基、ヒドロキシ(C₁₋₆アルコキシ)基、アミノ(C₁₋₆アルコキシ)基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、モノ又はジ[ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)]アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)ウレイド基、モノ又はジ[ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)]ウレイド基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)スルファミド基、モノ又はジ[ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)]スルファミド基、C₂₋₆アシルアミノ基、アミノ(C₂₋₆アシルアミノ)基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル(C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ)基、カルボキシ基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び-CO-N(R^J)R^K

[置換基群δ]

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロ(C₁₋₆アルキル)基、ハロ(C₁₋₆アルコキシ)基、ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基、ヒドロキシ(C₁₋₆アルコキシ)基、アミノ(C₁₋₆アルキル)基、アミノ(C₁₋₆アルコキシ)基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、モノ又はジ[ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)]アミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ(C₁₋₆アルキル)基、カルボキシ基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び-CO-N(R^J)R^K

R^J及びR^Kは、独立して、それぞれ、水素原子、又は水酸基、アミノ基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を1～3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であるか；或いは

両者が結合して隣接する窒素原子と共に、水酸基、アミノ基、モノ又はジ（C₁₋₆アルキル）アミノ基、C₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ（C₁₋₆アルキル）基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成する；

【0020】

(2) R₂が水素原子であり；Yが-O-、-S-又は-NH-であり；Qがエチレン基である、前記一般式(I)記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

(3) 環Aがベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環又はピリダジン環から誘導される基である、前記(1)又は(2)記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

(4) 環Aがフェニル基である、前記(3)記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

(5) 環Aがピリジル基である、前記(3)記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

【0021】

(6) 前記(1)～(5)の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物；

(7) 前記(1)～(5)の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT活性阻害剤；

(8) 前記(1)～(5)の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT1及び／又はヒトSGLT2活性阻害剤；

(9) 食後高血糖抑制剤である、前記(7)又は(8)記載のヒトSGLT活性阻害剤；

(10) 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤である、前記(7)又は(8)記載のヒトSGLT活性阻害剤；

(11) 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、前記(10)記載のヒトSGLT活性阻害剤；

(12) 耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤である、前記(7)又は(8)記載のヒトSGLT活性阻害剤；

(13) 剤形が徐放性製剤である、前記(6)記載の医薬組成物；

(14) 剤形が徐放性製剤である、前記(7)～(12)の何れかに記載のヒトSGLT活性阻害剤；

【0022】

(15) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクトーアシッドージペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラーート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシリコエンザ

イムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイльтランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅠ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、前記(6)記載の医薬組成物；及び

【0023】

(16) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅣ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクトーアシッドージペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒド

ロキシー1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラー系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシリコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイльтランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リボ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅠ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、前記(7)～(12)の何れかに記載のヒトSGLT活性阻害剤；等
に関するものである。

【0024】

本発明において、C₁₋₆アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。C₁₋₆アルキレン基又は-C₁₋₆アルキレンーとは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、プロピレン基、1,1-ジメチルエチレン基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいう。C₁₋₄アルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、プロピレン基、1,1-ジメチルエチレン基等の炭素数1～4の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいう。ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基とは、水酸基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。アミノ(C₁₋₆アルキル)基とは、アミ

ノメチル基、2-アミノエチル基等の、アミノ基で置換された上記C₁-6アルキル基をいう。カルバモイル(C₁-6アルキル)基とは、カルバモイル基で置換された上記C₁-6アルキル基をいう。カルボキシ(C₁-6アルキル)基とは、カルボキシ基で置換された上記C₁-6アルキル基をいう。

【0025】

C₁-6アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシリオキシ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。ヒドロキシ(C₁-6アルコキシ)基とは、水酸基で置換された上記C₁-6アルコキシ基をいう。カルボキシ(C₁-6アルコキシ)基とは、カルボキシ基で置換された上記C₁-6アルコキシ基をいう。アミノ(C₁-6アルコキシ)基とは、アミノ基で置換された上記C₁-6アルコキシ基をいう。C₁-6アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基、ヘキシリチオ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。ヒドロキシ(C₁-6アルキルチオ)基とは、水酸基で置換された上記C₁-6アルキルチオ基をいう。カルボキシ(C₁-6アルキルチオ)基とは、カルボキシ基で置換された上記C₁-6アルキルチオ基をいう。アミノ(C₁-6アルキルチオ)基とは、アミノ基で置換された上記C₁-6アルキルチオ基をいう。

【0026】

C₂-6アルケニル基とは、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、2-メチルアリル基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニル基をいう。C₂-6アルケニレン基又は-C₂-6アルケニレンーとは、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいう。C₂-4アルケニレン基とは、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数2～4の直鎖状または枝分かれ状のア

ルケニレン基をいう。ヒドロキシ（C₂₋₆アルケニル）基とは、水酸基で置換された上記C₂₋₆アルケニル基をいう。カルボキシ（C₂₋₆アルケニル）基とは、カルボキシ基で置換された上記C₂₋₆アルケニル基をいう。C₂₋₆アルケニルオキシ基とは、ビニルオキシ基、アリルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、2-メチルアリルオキシ基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニルオキシ基をいう。C₂₋₆アルケニルチオ基とは、ビニルチオ基、アリルチオ基、1-プロペニルチオ基、イソプロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、2-メチルアリルチオ基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニルチオ基をいう。C₂₋₆アルキニル基とは、エチニル基、2-プロピニル基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキニル基をいう。

【0027】

モノまたはジ（C₁₋₆アルキル）アミノ基とは、上記C₁₋₆アルキル基でモノ置換されたアミノ基或いは異種又は同種の上記C₁₋₆アルキル基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ〔ヒドロキシ（C₁₋₆アルキル）〕アミノ基とは、上記ヒドロキシ（C₁₋₆アルキル）基でモノ置換されたアミノ基或いは任意の上記ヒドロキシ（C₁₋₆アルキル）基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ（C₁₋₆アルキル）ウレイド基とは、上記C₁₋₆アルキル基でモノ置換されたウレイド基或いは任意の上記C₁₋₆アルキル基でジ置換されたウレイド基をいう。モノまたはジ〔ヒドロキシ（C₁₋₆アルキル）〕ウレイド基とは、上記ヒドロキシ（C₁₋₆アルキル）基でモノ置換されたウレイド基或いは任意の上記ヒドロキシ（C₁₋₆アルキル）基でジ置換されたウレイド基をいう。モノまたはジ（C₁₋₆アルキル）スルファミド基とは、上記C₁₋₆アルキル基でモノ置換されたスルファミド基或いは任意の上記C₁₋₆アルキル基でジ置換されたスルファミド基をいう。モノまたはジ〔ヒドロキシ（C₁₋₆アルキル）〕スルファミド基とは、上記ヒドロキシ（C₁₋₆アルキル）基でモノ置換されたスルファミド基或いは任意の上記ヒドロキシ（C₁₋₆アルキル）基でジ置換されたスルファミド基をいう。C₂₋₇アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数2～7の直鎖状または枝

分かれ状のアシル基をいう。C₂₋₇アシルアミノ基とは、上記C₂₋₇アシル基で置換されたアミノ基をいう。アミノ（C₂₋₇アシルアミノ）基とは、2-アミノアセチルアミノ基、3-アミノプロピオニルアミノ基等の、アミノ基で置換された上記C₂₋₇アシルアミノ基をいう。C₁₋₆アルキルスルフィニル基とは、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルスルフィニル基をいう。C₁₋₆アルキルスルホニル基とは、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルスルホニル基をいう。C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基とは、上記C₁₋₆アルキルスルホニル基で置換されたアミノ基をいう。カルバモイル（C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ）基とは、カルバモイルメタンスルホニルアミノ基等の、カルバモイル基で置換された上記C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基をいう。C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ（C₁₋₆アルキル）基とは、上記C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。

【0028】

ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。ハロ（C₁₋₆アルキル）基とは、任意の上記ハロゲン原子で1～3置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。ハロ（C₁₋₆アルコキシ）基とは、任意の上記ハロゲン原子で1～3置換された上記C₁₋₆アルコキシ基をいう。ハロ（C₁₋₆アルキルチオ）基とは、任意の上記ハロゲン原子で1～3置換された上記C₁₋₆アルキルチオ基をいう。C₂₋₇アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2～7の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基をいう。C₂₋₇アルコキシカルボニル（C₁₋₆アルキル）基とは、上記C₂₋₇アルコキシカルボニル基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。C₂₋₇アルコキシカルボニル（C₁₋₆アルコキシ）基とは、上記C₂₋₇アルコキシカルボニル基で置換された上記C₁₋₆アルコキ

シ基をいう。C₂₋₇アルコキシカルボニル（C₁₋₆アルキルチオ）基とは、上記C₂₋₇アルコキシカルボニル基で置換された上記C₁₋₆アルキルチオ基をいう。C₂₋₇アルコキシカルボニル（C₂₋₆アルケニル）基とは、上記C₂₋₇アルコキシカルボニル基で置換された上記C₂₋₆アルケニル基をいう。

【0029】

C₃₋₇シクロアルキル基又はC₃₋₇シクロアルキルーとは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはシクロヘプチル基をいう。C₃₋₇シクロアルキル（C₁₋₆アルキル）基とは、上記C₃₋₇シクロアルキル基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。C₃₋₇シクロアルキル（C₁₋₆アルコキシ）基とは、上記C₃₋₇シクロアルキル基で置換された上記C₁₋₆アルコキシ基をいう。C₃₋₇シクロアルキル（C₁₋₆アルキルチオ）基とは、上記C₃₋₇シクロアルキル基で置換された上記C₁₋₆アルキルチオ基をいう。ヘテロシクロアルキル基又はヘテロシクロアルキルーとは、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、オキサゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ピラゾリジン、ピロリン、イミダゾリン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1～2個結合部位以外の環内に含む3～7員環の脂肪族ヘテロ環基、又はインドリン、イソインドリン、テトラヒドロインドリン、テトラヒドロイソインドリン、ヘキサヒドロインドリン、ヘキサヒドロイソインドリン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1～2個結合部位以外の環内に含む5又は6員環と6員環が縮合した脂肪族ヘテロ環基をいう。ヘテロシクロアルキル（C₁₋₆アルキル）基とは、上記ヘテロシクロアルキル基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。ヘテロシクロアルキル（C₁₋₆アルコキシ）基とは、上記ヘテロシクロアルキル基で置換された上記C₁₋₆アルコキシ基をいう。ヘテロシクロアルキル（C₁₋₆アルキルチオ）基とは、上記ヘテロシクロアルキル基で置換された上記C₁₋₆アルキルチオ基をいう。

【0030】

C₆₋₁₀アリール基又はC₆₋₁₀アリールーとは、フェニル基、ナフチル基等の炭

素数6又は10の芳香族環状炭化水素基をいう。C₆₋₁₀アリール（C₁₋₆アルキル）基とは、上記C₆₋₁₀アリール基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。C₆₋₁₀アリール（C₁₋₆アルコキシ）基とは、上記C₆₋₁₀アリール基で置換された上記C₁₋₆アルコキシ基をいう。C₆₋₁₀アリール（C₁₋₆アルキルチオ）基とは、上記C₆₋₁₀アリール基で置換された上記C₁₋₆アルキルチオ基をいう。C₆₋₁₀アリールスルホニルアミノ基とは、ベンゼンスルホニルアミノ基等の、上記C₆₋₁₀アリール基を有するスルホニルアミノ基をいう。アリール（C₂₋₇アルコキシカルボニル）基とは、上記アリール基で置換された上記C₂₋₇アルコキシカルボニル基をいう。ヘテロアリール基又はヘテロアリールーとは、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チオジアゾール、テトラゾール、フラザン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1～4個結合部位以外の環内に含む5又は6員環の芳香族ヘテロ環基、又はインドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、キノキサリン、キナゾリン、シノリン、インドリジン、ナフチリジン、ブテリジン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1～4個結合部位以外の環内に含む5又は6員環と6員環が縮合した芳香族ヘテロ環基をいう。ヘテロアリール（C₁₋₆アルキル）基とは、上記ヘテロアリール基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。ヘテロアリール（C₁₋₆アルコキシ）基とは、上記ヘテロアリール基で置換された上記C₁₋₆アルコキシ基をいう。ヘテロアリール（C₁₋₆アルキルチオ）基とは、上記ヘテロアリール基で置換された上記C₁₋₆アルキルチオ基をいう。

【0031】

脂環式アミノ基とは、モルホリノ基、チオモルホリノ基、1-アジリジニル基、1-アゼチジニル基、1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、1-イミダゾリジニル基、1-ピペラジニル基、ピラゾリジニル基等の、結合部位の窒素原子の他に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される1個のヘテロ原子を環内に

有していてもよい、5又は6員環の脂肪族環状アミノ基をいう。芳香族環状アミノ基とは、1-イミダゾリル基、1-ピロリル基、ピラゾリル基、1-テトラゾリル基等の、結合部位の窒素原子の他に窒素原子を1～3個環内に有していてもよい5員環の芳香族環状アミノ基をいう。芳香族環状アミノ（C₁₋₆アルキル）基とは、上記芳香族環状アミノ基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。芳香族環状アミノ（C₁₋₆アルコキシ）基とは、上記芳香族環状アミノ基で置換された上記C₁₋₆アルコキシ基をいう。芳香族環状アミノ（C₁₋₆アルキルチオ）基とは、上記芳香族環状アミノ基で置換された上記C₁₋₆アルキルチオ基をいう。

【0032】

水酸基の保護基とは、メチル基、ベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられる水酸基の保護基をいう。アミノ基の保護基とは、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基等の一般的に有機合成反応において用いられるアミノ基の保護基をいう。カルボキシ基の保護基とは、メチル基、エチル基、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられるカルボキシ基の保護基をいう。

【0033】

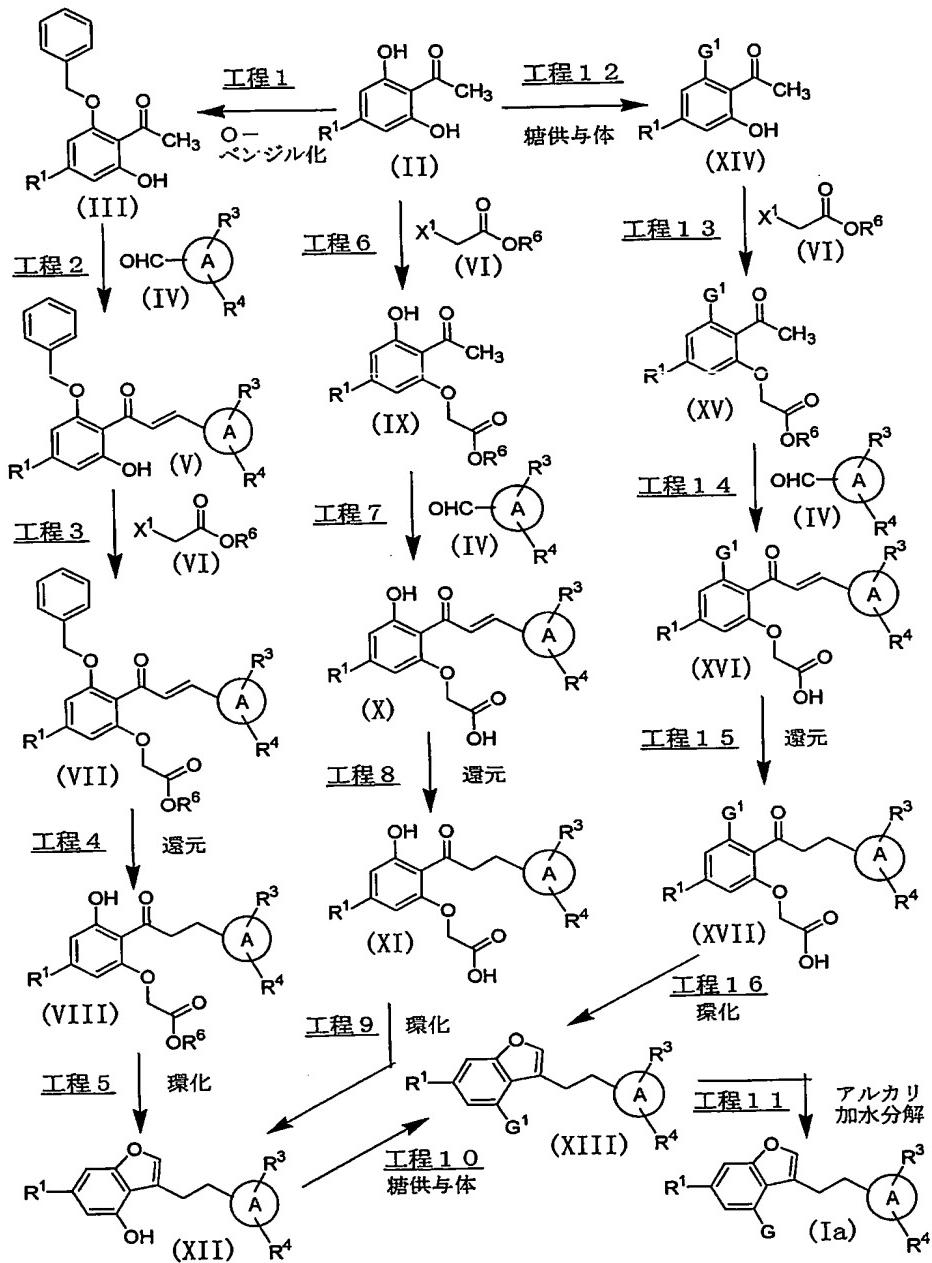
本発明の前記一般式（I）で表される化合物は、以下の方法或いはそれらに準じた方法、又はその他文献記載の方法或いはそれらに準じた方法等に従い製造することができる。

【0034】

例えば、本発明の前記一般式（I）で表される化合物の内、R²が水素原子であり；Yが-〇-であり；Qがエチレン基である化合物は、下記工程1～16の方法に従い製造することができる。

【0035】

【化7】



【0036】

(式中のG¹は任意の水酸基が保護されている前記Gであり；R⁶はメチル基またはエチル基であり；X¹はハロゲン原子等の脱離基であり；R¹、R³、R⁴、Gおよび環Aは前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

【0037】

工程1

前記一般式（II）で表されるフェノール誘導体をベンジルクロリド又はベンジルブロミドを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下にO-ベンジル化することにより前記一般式（III）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0038】

工程2

前記一般式（III）で表されるケトン誘導体と前記一般式（IV）で表されるアリールアルデヒド誘導体とを、不活性溶媒中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の塩基の存在下にアルドール反応を行うことにより前記一般式（V）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、n-ブタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0039】

工程3

前記一般式（V）で表されるフェノール誘導体をプロモ酢酸メチル、プロモ酢酸エチル、クロロ酢酸メチル、クロロ酢酸エチル等の前記一般式（VI）で表されるハロ酢酸エステルを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下にO-アルキル化することにより、前記一般式（VII）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、

反応温度などにより異なるが、通常1時間～5日間である。

【0040】

工程4

前記一般式（VII）で表される化合物を、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元し、二重結合の還元及び脱ベンジル化を行うことにより前記一般式（VIII）で表される化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0041】

工程5

前記一般式（VIII）で表される化合物を、不活性溶媒中、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド等の塩基の存在下に環化した後、必要に応じて、1) 当該反応混合物に適宜水を添加して水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムで処理し、2) 得られた化合物をキノリン中銅粉末の存在下処理することにより、前記一般式（XI）で表されるベンゾフラン誘導体を製造することができる。環化反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、n-ブタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0042】

工程6

前記一般式（II）で表されるフェノール誘導体をプロモ酢酸メチル、プロモ酢酸エチル、クロロ酢酸メチル、クロロ酢酸エチル等の前記一般式（VI）で表されるハロ酢酸エステルを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下にO-アルキル化することにより、前記一般式（IX）で表さ

れる化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～5日間である。

【0043】

工程7

前記一般式（IX）で表されるケトン誘導体と前記一般式（IV）で表されるアリールアルデヒド誘導体とを、不活性溶媒中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下にアルドール反応し、同時に加水分解を行うことにより前記一般式（X）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、n-ブタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0044】

工程8

前記一般式（X）で表される化合物の二重結合を、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより前記一般式（XI）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0045】

また、前記一般式（X）で表される化合物の二重結合を、不活性溶媒中、トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I）クロリド等のロジウム系触媒の存在下、トリエチルシラン等の試薬を用いて水素添加することにより前記一般式（XII）で表される化合物を製造することもできる。用いられる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0046】

工程9

前記一般式(XI)で表される化合物を、不活性溶媒中、酢酸ナトリウム及び無水酢酸の存在下に環化し、必要に応じて、アルカリ加水分解して環化反応時にアセチル化された水酸基を脱保護することにより、前記一般式(XII)で表されるベンゾフラン誘導体を製造することができる。環化反応に用いられる溶媒としては、例えば、酢酸などを挙げることができ、反応温度は通常50℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～3日間である。アルカリ加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常0℃～還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0047】

工程10

前記一般式(XII)で表される化合物を2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-O-アセチル- β -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシリブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリフルオリド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-ガラクトピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセト

イミドイル- α -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-ガラクトピラノース等の糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二鉛、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させることにより前記一般式（XIII）で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常-30℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

【0048】

工程11

前記一般式（XIII）で表される配糖体をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式（Ia）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常0℃～還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0049】

工程12

前記一般式（II）で表される化合物を2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシリブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- α -D-ガラクトピラノシリブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- α -D-グルコピラノシリブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- α -D-ガラクトピラノシリブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル- α -D-グルコピラノシリブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル- α -D-ガラクトピラノシリブロミド等の糖供与体を用いて、含水不活性溶媒中、ベンジルトリ（n-ブチル）アンモニウムクロリド、ベンジルトリ（n-ブチル）アンモニウムブロミド、テトラ（n-ブチル）アンモニウム硫酸水素塩などの相間移動触媒及び水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下に配糖化させることにより前記一般式（XIV）で表される配糖体を製造することができる。用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、ベンゾトリフルオリド、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0050】

工程13

前記一般式（XIV）で表されるフェノール誘導体をプロモ酢酸メチル、プロモ酢酸エチル、クロロ酢酸メチル、クロロ酢酸エチル等の前記一般式（VI）で表されるハロ酢酸エステルを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下にO-アルキル化することにより、前記一般式（XV）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～5日間である。

【0051】

工程14

前記一般式(XV)で表されるケトン誘導体と前記一般式(IV)で表されるアリールアルデヒド誘導体とを、不活性溶媒中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下にアルドール反応し、同時に加水分解を行うことにより前記一般式(XVI)で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、n-ブタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0052】

工程15

前記一般式(XVI)で表される化合物の二重結合を、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより前記一般式(XVII)で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0053】

また、前記一般式(XVI)で表される化合物の二重結合を、不活性溶媒中、トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)クロリド等のロジウム系触媒の存在下、トリエチルシラン等の試薬を用いて水素添加することにより前記一般式(XVII)で表される化合物を製造することもできる。用いられる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0054】

工程16

前記一般式(XVII)で表される化合物を、不活性溶媒中、酢酸ナトリウム

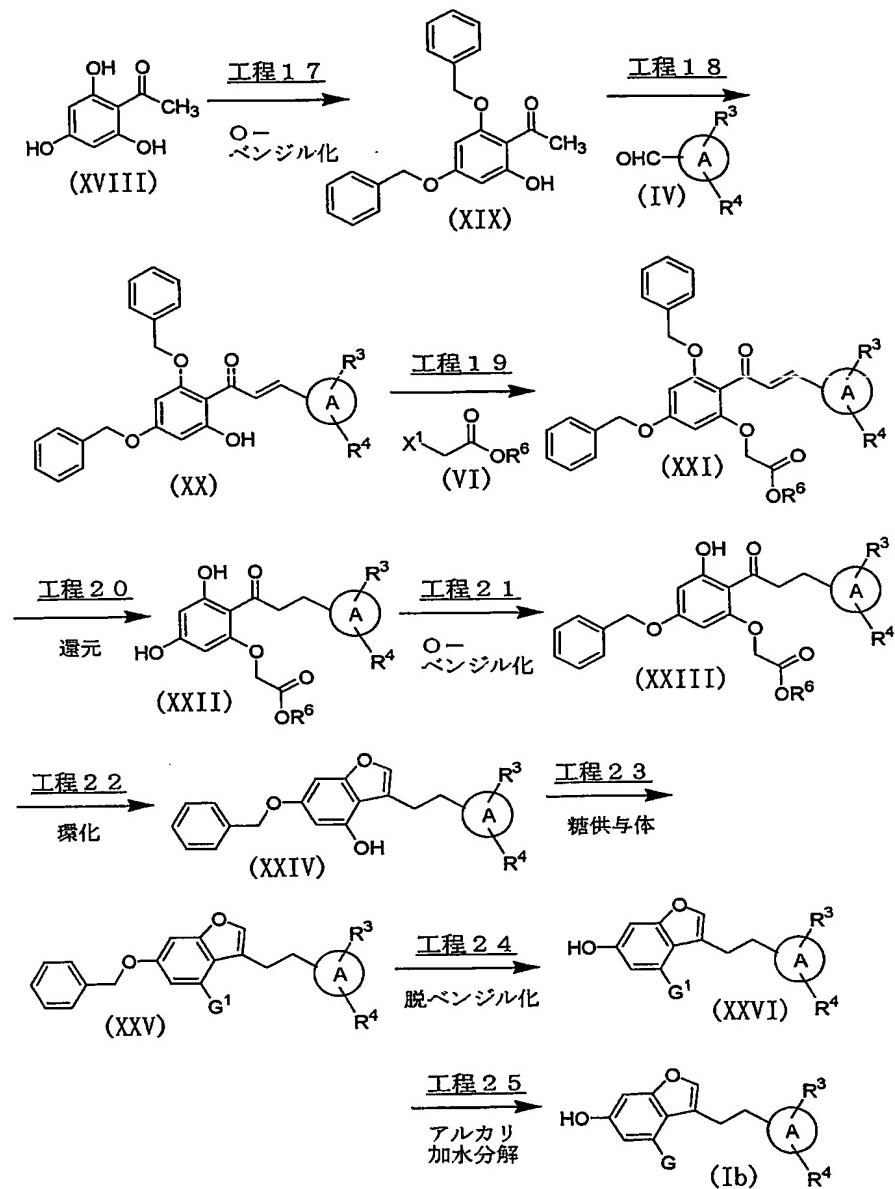
及び無水酢酸の存在下に環化することにより、前記一般式（XIII）で表されるベンゾフラン誘導体を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、酢酸などを挙げることができ、反応温度は通常50℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～3日間である。

【0055】

本発明の前記一般式（I）で表される化合物の内、R¹が水酸基であり；R²が水素原子であり；Yが—O—であり；Qがエチレン基である化合物は、下記工程17～25の方法に従い製造することができる。

【0056】

【化8】



【0057】

(式中の R^3 、 R^4 、 R^6 、 G 、 G^1 、 X^1 および環 A は前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

【0058】

工程 1.7

前記一般式 (XVIII) で表されるフェノール誘導体をベンジルクロリド又はベンジルブロミドを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の

塩基の存在下にO-ベンジル化することにより前記一般式（XIX）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0059】

工程18

前記一般式（XIX）で表されるケトン誘導体と前記一般式（IV）で表されるアリールアルデヒド誘導体とを、不活性溶媒中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の塩基の存在下にアルドール反応を行うことにより前記一般式（XX）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、n-ブタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0060】

工程19

前記一般式（XX）で表されるフェノール誘導体をプロモ酢酸メチル、プロモ酢酸エチル、クロロ酢酸メチル、クロロ酢酸エチル等の前記一般式（VI）で表されるハロ酢酸エステルを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下にO-アルキル化することにより、前記一般式（XXI）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～5日間である。

【0061】

工程20

前記一般式（XXI）で表される化合物を、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉

末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元し、二重結合の還元及び脱ベンジル化を行うことにより前記一般式（XXIII）で表される化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0062】

工程21

前記一般式（XXIII）で表されるフェノール誘導体をベンジルクロリド又はベンジルブロミドを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下にO-ベンジル化することにより前記一般式（XXIII）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～3日間である。

【0063】

工程22

前記一般式（XXIII）で表される化合物を、不活性溶媒中、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド等の塩基の存在下に環化した後、必要に応じて、1) 当該反応混合物に適宜水を添加して水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムで処理し、2) 得られた化合物をキノリン中銅粉末の存在下処理することにより、前記一般式（XXIV）で表されるベンゾフラン誘導体を製造することができる。環化反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、n-ブタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0064】

工程23

前記一般式（XXIV）で表される化合物を2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-O-アセチル- β -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシリブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリフルオリド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-ガラクトピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-ガラクトピラノース等の糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二鋅、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させることにより前記一般式（XXV）で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常-30℃～

還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

【0065】

工程24

前記一般式（XXV）で表される化合物を、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元し、脱ベンジル化を行うことにより前記一般式（XXVI）で表される化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパンール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0066】

工程25

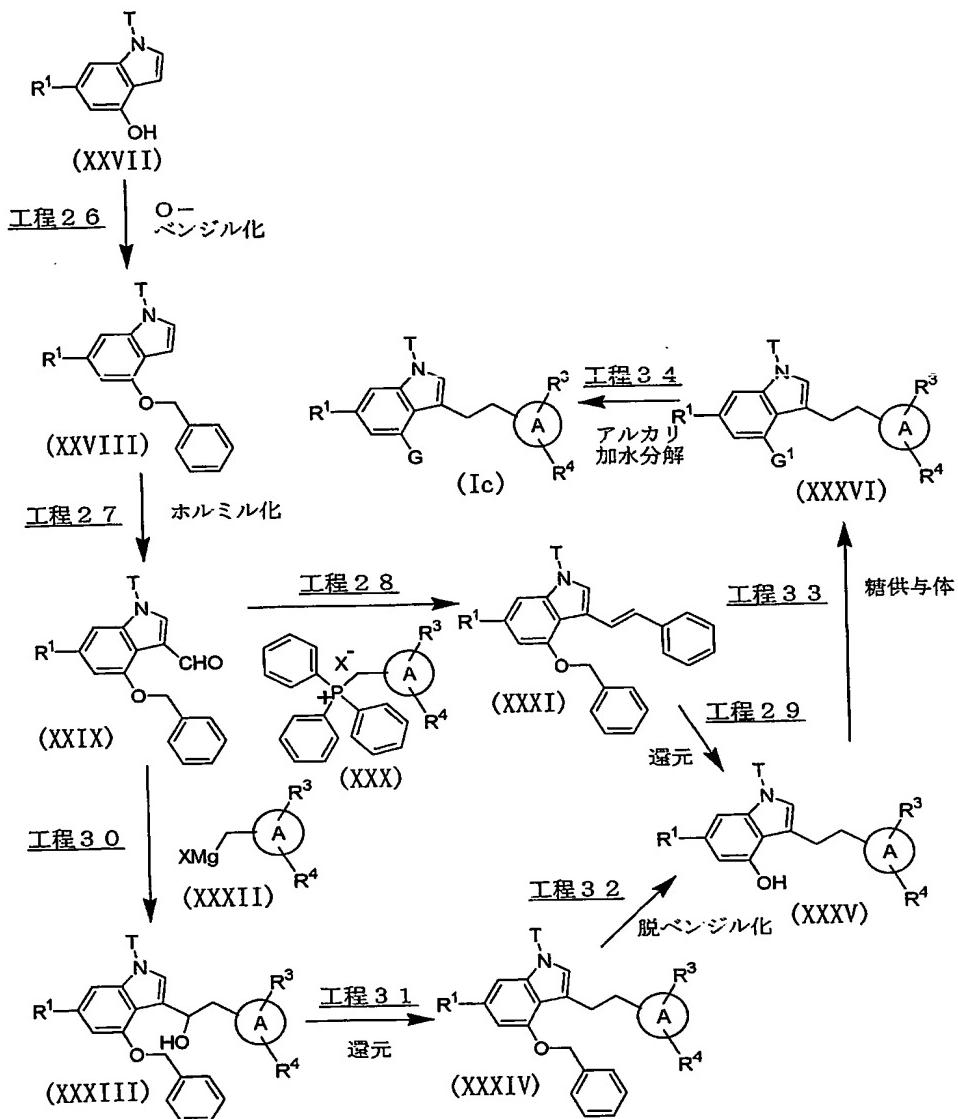
前記一般式（XXVI）で表される配糖体をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式（Ib）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常0℃～還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0067】

本発明の前記一般式（I）で表される化合物の内、R²が水素原子であり；YがC₁₋₆アルキル基又はハロ（C₁₋₆アルキル）基で置換されていてもよい-NH-であり；Qがエチレン基である化合物は、下記工程26～34の方法に従い製造することができる。

【0068】

【化9】



【0069】

(式中のTは水素原子、C₁₋₆アルキル基又はハロ(C₁₋₆アルキル)基であり；Xはハロゲン原子であり；R¹、R³、R⁴、G、G¹および環Aは前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

【0070】

工程2.6

前記一般式(XXVII)で表されるフェノール誘導体をベンジルクロリド又はベンジルブロミドを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の

塩基の存在下にO-ベンジル化することにより前記一般式（XXVIII）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0071】

工程27

前記一般式（XXVIII）で表される化合物に対して、不活性溶媒中、オキシ塩化リンおよびN, N-ジメチルホルムアミドを用いてVilsmeyer反応を行い、ホルミル基を導入することにより、前記一般式（XXIX）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0072】

工程28

前記一般式（XXIX）で表される化合物と前記一般式（XXX）で表されるホスホニウム塩とを、不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、n-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムなどの塩基の存在下にWittig反応を行うことにより、前記一般式（XXXI）で表されるオレフィン化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0073】

工程29

前記一般式（XXXI）で表される化合物を、不活性溶媒中、パラジウム炭素

粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元し、二重結合の還元及び脱ベンジル化を行うことにより前記一般式（XXXV）で表される化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0074】

工程30

前記一般式（XXIX）で表される化合物を、不活性溶媒中、前記一般式（XXXII）で表されるGrignard試薬を用いてGrignard反応を行うことにより、前記一般式（XXXIII）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0075】

工程31

前記一般式（XXXII）で表される化合物を、不活性溶媒中、N,N-ジメチルアミノピリジン等の添加剤の存在下、ボラン・テトラヒドロフラン錯体、ボラン・ジメチルスルフィド錯体等の還元剤を用いて還元することにより前記一般式（XXXIV）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～5日間である。

【0076】

また、前記一般式（XXXII）で表される化合物を、不活性溶媒中、トリフルオロ酢酸、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等の酸の存在下、トリエ

チルシラン等の試薬を用いて水素添加することにより前記一般式（XXXIV）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、1，2-ジクロロエタン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～5日間である。

【0077】

工程32

前記一般式（XXXIV）で表される化合物を、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元し、脱ベンジル化を行うことにより前記一般式（XXXV）で表される化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0078】

工程33

前記一般式（XXXV）で表される化合物を2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシルフルオリド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-グルコピラノース、2

, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-ガラクトピラノース等の糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二鋅、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させることにより前記一般式（XXXVI）で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常-30°C～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

【0079】

工程34

前記一般式（XXXVI）で表される配糖体をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式（Ic）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常0°C～還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

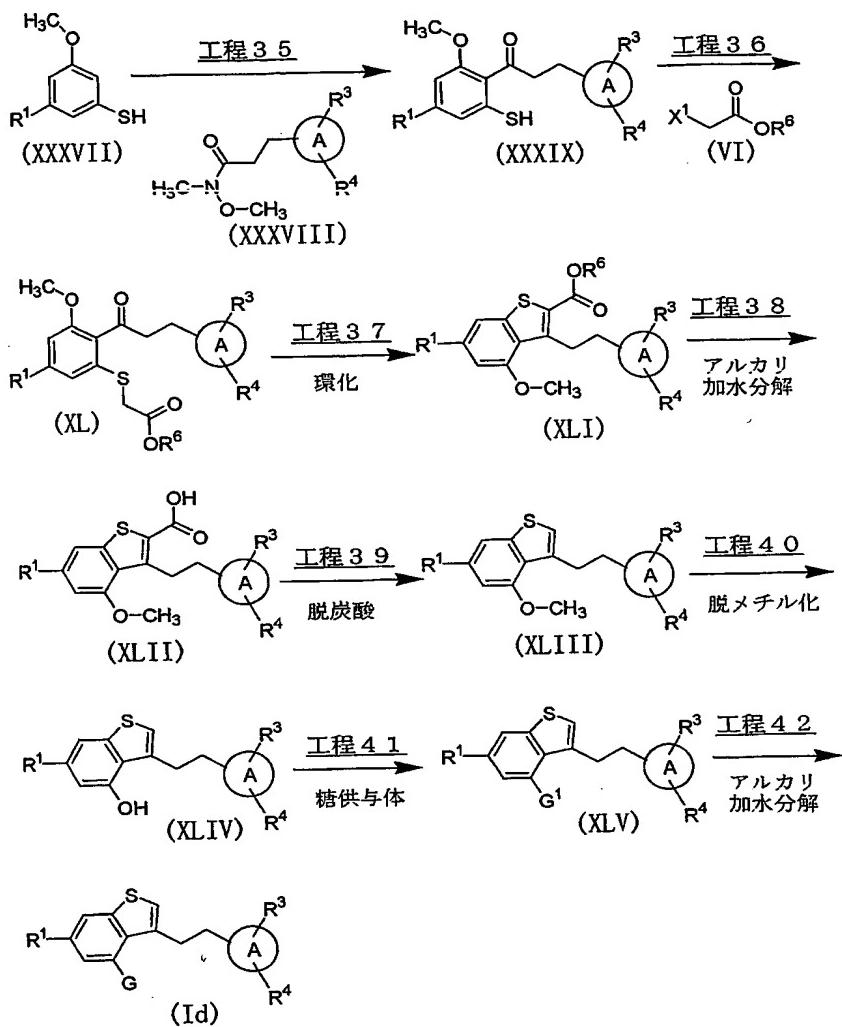
【0080】

本発明の前記一般式（I）で表される化合物の内、R²が水素原子であり；Y

が-S-であり；Qがエチレン基である化合物は、下記工程35～42の方法に従い製造することができる。

【0081】

【化10】



【0082】

(式中のR¹、R³、R⁴、R⁶、G、G¹、X¹および環Aは前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

【0083】

工程35

前記一般式（XXXVII）で表される化合物を、N, N, N', N' - テト

ラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の添加剤の存在下、不活性溶媒中、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等のリチウム化試薬を用いて処理した後、不活性溶媒中、前記一般式（XXXVII）で表されるアミド誘導体を付加することにより前記一般式（XXXIX）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、シクロヘキサン、n-ヘキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、両反応共に通常30分間～1日間である。

【0084】

工程36

前記一般式（XXXIX）で表されるチオフェノール誘導体をプロモ酢酸メチル、プロモ酢酸エチル、クロロ酢酸メチル、クロロ酢酸エチル等の前記一般式（VI）で表されるハロ酢酸エステルを用いて、不活性溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下にS-アルキル化することにより、前記一般式（XL）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0085】

工程37

前記一般式（XL）で表される化合物を、不活性溶媒中、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブロトキシド、ナトリウムtert-ブロトキシド等の塩基の存在下に環化することにより前記一般式（XLI）で表されるベンゾチオフェン誘導体を製造することができる。環化反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、n-ブタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なる

が、通常1時間～2日間である。

【0086】

工程38

前記一般式（XLI）で表される化合物をアルカリ加水分解させることにより、前記一般式（XLII）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-ブロパノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどを使用することができる。処理温度は通常室温～還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

【0087】

工程39

前記一般式（XLII）で表される化合物を、不活性溶媒中、銅粉末等の触媒の存在下に脱炭酸することにより前記一般式（XLIII）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、キノリンなどを挙げることができ、反応温度は通常100℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0088】

工程40

前記一般式（XLIII）で表される化合物を、不活性溶媒中、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素等の試薬を用いて脱メチル化することにより前記一般式（XLIV）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常-78℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0089】

工程41

前記一般式（XLIV）で表される化合物を2, 3, 4, 6-テトラ-O-ア

セチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-グルコピラノース、2
, 3, 4, 6-O-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6-O-ペンタ-O-アセチル- β -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-O-テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-O-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルフルオリド、2, 3, 4, 6-O-テトラ-O-アセチル-1-O-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-O-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノース、1, 2, 3, 4, 6-O-ペンタ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-O-テトラ-O-ピバロイル-1-O-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-O-テトラ-O-ピバロイル-1-O-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-O-テトラ-O-ピバロイル-1-O-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-O-テトラ-O-ピバロイル-1-O-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-O-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-O-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-O-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-O-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-ガラクトピラノース等の糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二鋅、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させることにより前記一般式(XLV)で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常-30℃~還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間~1日間である。

【0090】

工程42

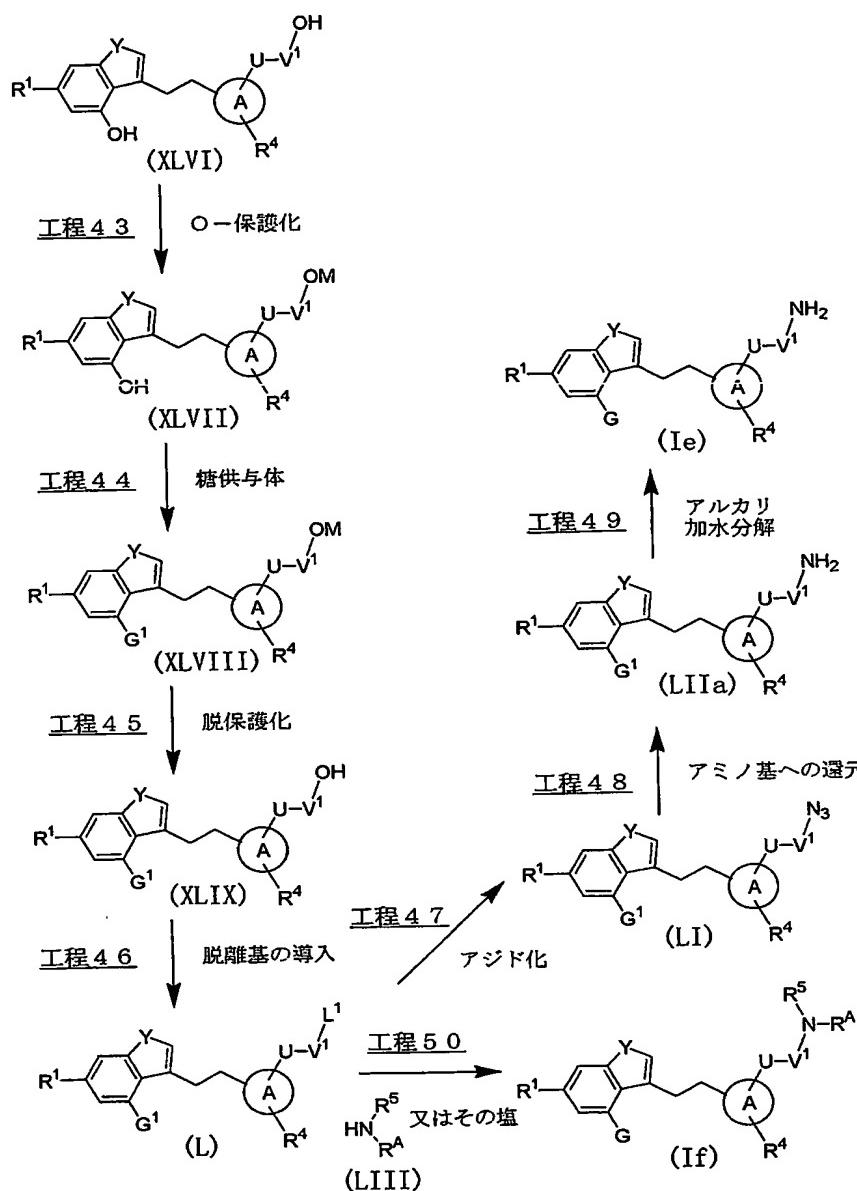
前記一般式（XLV）で表される配糖体をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式（Id）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常0℃～還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0091】

本発明の前記一般式（I）で表される化合物の内、R²が水素原子であり；Qがエチレン基であり；R³が-U-V¹-N(R⁵)-R^A又は-U-V¹-NH₂（式中のV¹は水酸基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基又はC₂₋₆アルケニレン基であり；R⁵、R^A及びUは前記と同じ意味である）である化合物は、下記工程43～50の方法に従い製造することができる。

【0092】

【化11】



【0093】

(式中のL¹はメシリルオキシ基又はトシリルオキシ基であり；Mは水酸基に対するシリル保護基であり；R¹、R⁴、R⁵、R^A、G、G¹、U、V¹、Yおよび環Aは前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

【0094】

工程4.3

前記一般式 (XLVI) で表される化合物を t e r t - プチルジフェニルシリ

ルクロリド、tert-ブチルジメチルシリルクロリド、トリイソプロピルシリルクロリド、トリエチルシリルクロリド等のシリル化試薬を用いて、不活性溶媒中、イミダゾール、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下にO-保護化することにより前記一般式(XLVI)で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0095】

工程44

前記一般式(XLVI)で表される化合物を2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシルプロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルフルオリド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-ガラクトピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テト

ラーオーベンゾイルー1-0-トリクロロアセトイミドイルー α -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイルー1-0-トリクロロアセトイミドイルー β -D-ガラクトピラノース等の糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二鋅、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させることにより前記一般式(XLVIII)で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常-30℃~還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間~1日間である。

【0096】

工程45

前記一般式(XLVIII)で表される化合物を、不活性溶媒中、テトラ(n-ブチル)アンモニウムフルオリド等の試薬を用いて脱シリル化することにより前記一般式(XLIX)で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどを挙げることができ、反応温度は通常室温~還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間~2日間である。

【0097】

工程46

前記一般式(XLIX)で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、メシルクロリド、トシリクロリド等の酸クロリドを用いて脱離基を導入することにより、前記一般式(L)で表される化合物を製造することができる。導入反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常0℃~室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間~1日間である。

【0098】

工程47

前記一般式（L）で表される化合物を不活性溶媒中、アジ化ナトリウム等のアジド化試薬を用いてアジド化することにより、前記一般式（L I）で表される化合物を製造することができる。アジド化反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルイミダゾリジノン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0099】

工程48

前記一般式（L I）で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより前記一般式（L I I a）で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0100】

工程49

前記一般式（L I I a）で表される化合物をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式（I e）で表される化合物を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0101】

工程 50

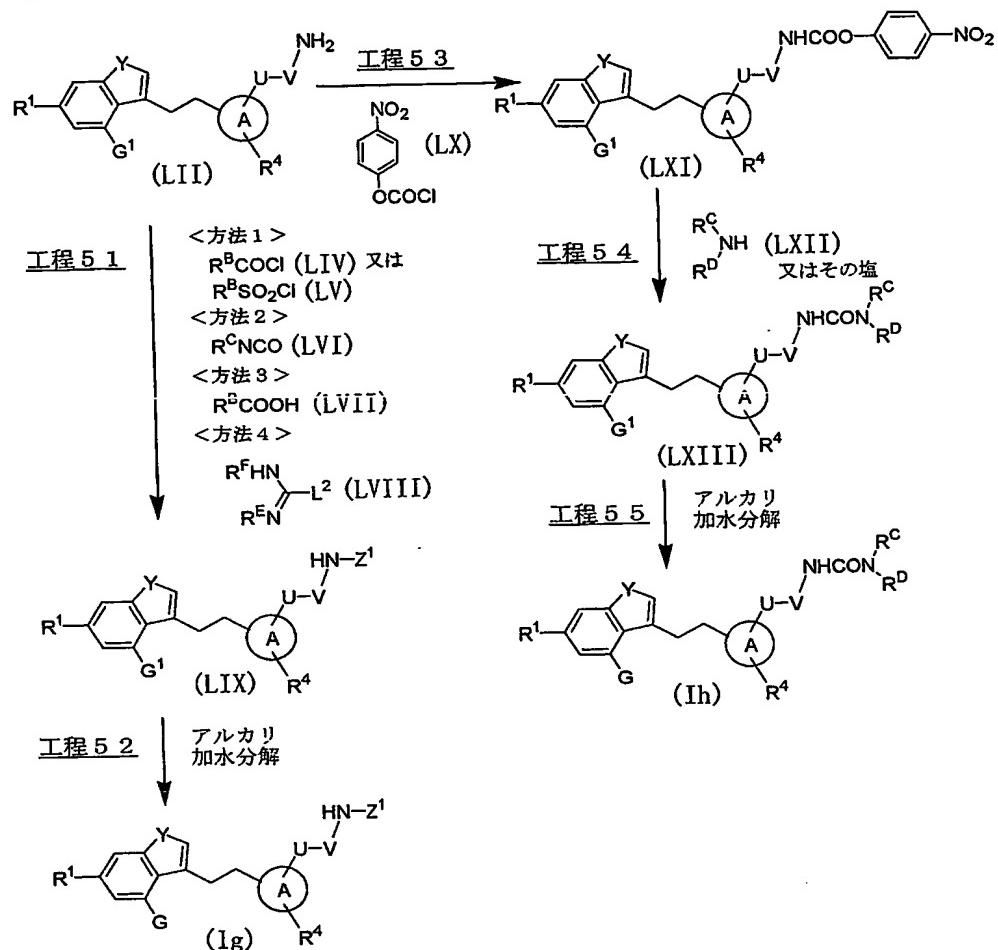
前記一般式 (L) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4 . 0] ウンデー7-セン、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じてヨウ化ナトリウムを添加して、前記一般式 (LIII) で表されるアミン化合物又はその塩と縮合し、必要に応じて工程49と同様にアルカリ加水分解をすることにより、本発明の前記一般式 (If) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～3日間である。

【0102】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、R²が水素原子であり；Qがエチレン基であり；R³が-U-V-NH-Z¹又は-U-V-NHC(=O)R^C；R^D（式中のZ¹は-COR^B、-SO₂R^B、-CONHR^C又は-C(=NRR^E)NR^Fであり；R^B、R^C、R^D、R^E、R^F、U及びVは前記と同じ意味である）である化合物は、下記工程51～55の方法に従い製造することができる。

【0103】

【化12】



【0104】

(式中のL²はピラゾリル基、メチルチオ基、ベンゾトリアゾリル基等の脱離基であり；R¹、R⁴、R^B、R^C、R^D、R^E、R^F、G、G¹、U、V、Y、Z¹および環Aは前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

【0105】

工程5.1

以下の方法1乃至4に従い処理することにより、前記一般式（LII）で表される化合物から前記一般式（LIX）で表される化合物を製造することができる。

。

【0106】

<方法1>

前記一般式（L I I）で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデー7-セン等の塩基の存在下、前記一般式（L I V）又は（L V）で表される酸クロリドと通常0℃～還流温度で通常30分間～1日間反応を行う。

【0107】

<方法2>

前記一般式（L I I）で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、トルエン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデー7-セン等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式（L V I）で表されるイソシアネート化合物と通常0℃～還流温度で通常30分間～1日間反応を行う。

【0108】

<方法3>

前記一般式（L I I）で表される化合物を、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤の存在下、及びトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式（L V I I）で表されるカルボン酸化合物と通常0℃～還流温度で通常1時間～2日間反応を行う。

【0109】

<方法4>

前記一般式（L I I）で表される化合物を、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、トルエン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、N-(ベンジルオキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン等の前記一般式

(L V I I I) で表されるグアニジン化試薬と通常室温～還流温度で通常1時間～5日間反応を行う。

【0110】

工程52

前記一般式 (L I X) で表される化合物をアルカリ加水分解させることにより、本発明の前記一般式 (I g) で表される化合物を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0111】

工程53

前記一般式 (L I I) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデー7-セン等の塩基の存在下、前記式 (L X) で表される活性エステル化試薬と縮合することにより、前記一般式 (L X I) で表される活性エステル化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0112】

工程54

前記一般式 (L X I) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデー7-セン、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式 (

LXII) で表されるアミン化合物又はその塩と縮合することにより、前記一般式 (LXIII) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～2日間である。

【0113】

工程55

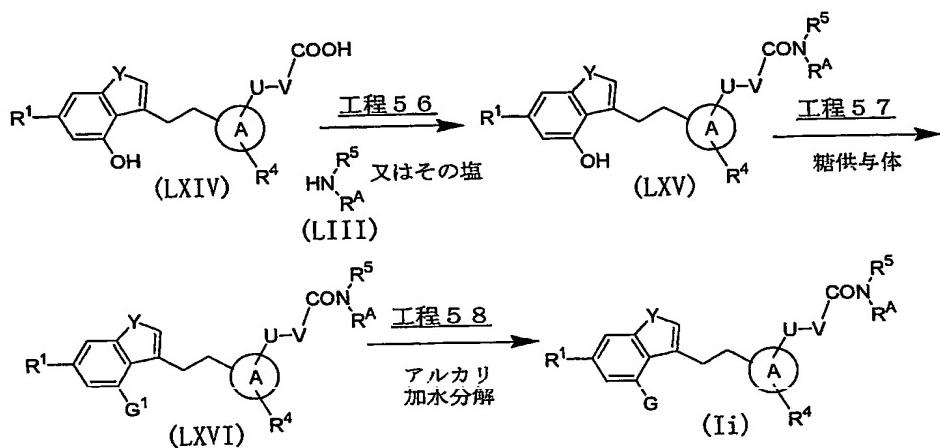
前記一般式 (LXIII) で表される化合物をアルカリ加水分解させることにより、本発明の前記一般式 (Ih) で表される化合物を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0114】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、R²が水素原子であり；Qがエチレン基であり；R³が-U-V-C(=O)N(R⁵)-R^A (式中のR⁵、R^A、U及びVは前記と同じ意味である) である化合物は、下記工程56～58の方法に従い製造することができる。

【0115】

【化13】



【0116】

(式中の R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^A 、 G 、 G^1 、 U 、 V 、 Y および環 A は前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

【0117】

工程 5.6

前記一般式 (LXIV) で表される化合物を不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシリカルボジイミド等の縮合剤及びトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式 (LXXXI) で表されるアミン誘導体と縮合させることにより、前記一般式 (LXV) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0 ℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

【0118】

工程 5.7

前記一般式 (LXV) で表される化合物を 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-グルコピラノース、2,

3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-O-アセチル- β -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシルプロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルフルオリド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-ガラクトピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル-3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-ガラクトピラノース等の糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二鋅、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させることにより前記一般式(LXVI)で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常-30℃~還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間~1日間である。

【0119】

工程 5 8

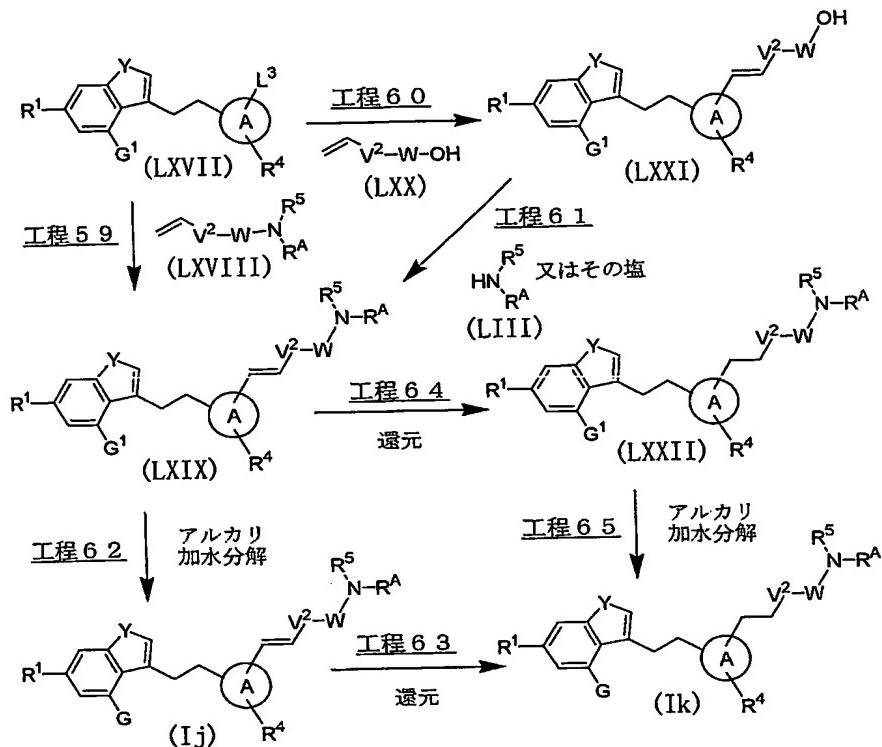
前記一般式（L X V I）で表される配糖体をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式（I i）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常0℃～還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常30分間～6時間である。

【0120】

本発明の前記一般式（I）で表される化合物の内、R²が水素原子であり；Qがエチレン基であり；R³が-CH=CH-V²-W-N(R⁵)-R^A又は-CH₂-V²-W-N(R⁵)-R^A（式中のV²は水酸基を有していてもよいC₁-₄アルキレン基、C₂₋₄アルケニレン基又は単結合であり；R⁵、R^A及びWは前記と同じ意味である）である化合物は、下記工程59～65の方法に従い製造することができる。

【0121】

【化14】



【0122】

(式中のL³は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基であり；R¹、R⁴、R⁵、R^A、G、G¹、V²、W、Yおよび環Aは前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

【0123】

工程5.9

前記一般式（LXVII）で表される化合物を前記一般式（LXVII）で表されるオレフィン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスфин）パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビス（トリフェニルホスфин）パラジウムジクロリドなどのパラジウム系触媒を用いて、トリス（2-メチルフェニル）ホスфин、トリフェニルホスфин等のホスфин配位子の存在下又は非存在下、及びトリエチルアミン、ナトリウムtert-ブロトキシド、カリウムtert-ブロトキシド、フッ化セシウムなどの塩基の存在下にHeck反応を行うことにより、前記一般式

(L X I X) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0 ℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

【0124】

工程 60

前記一般式 (L X V I I) で表される化合物を前記一般式 (L X X) で表されるオレフィン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキス (トリフェニルホスфин) パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビス (トリフェニルホスфин) パラジウムジクロリドなどのパラジウム系触媒を用いて、トリス (2-メチルフェニル) ホスфин、トリフェニルホスфин等のホスфин配位子の存在下又は非存在下、及びトリエチルアミン、ナトリウム *t e r t*-ブロキシド、カリウム *t e r t*-ブロキシド、フッ化セシウムなどの塩基の存在下に Heck 反応を行うことにより、前記一般式 (L X X I) で表されるオレフィン誘導体を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0 ℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

【0125】

工程 61

前記一般式 (L X X I) で表される化合物を不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤及びトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式 (L I I I) で表されるアミン誘導体と縮合させることにより、前記一般式 (L X I X) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、

テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができ。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0126】

工程62

前記一般式（LXIX）で表される化合物をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式（Ij）で表される化合物を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0127】

工程63

前記一般式（Ij）で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより、本発明の前記一般式（Ik）で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0128】

工程64

前記一般式（LXIX）で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより、前記一般式（LXIII）で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～

還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0129】

工程65

前記一般式（LXXXII）で表される化合物をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式（Ik）で表される化合物を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0130】

前記製造方法において、水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基を有する化合物においては、必要に応じて、適宜常法に従い任意に保護基を導入した後反応に供することができる。また保護基は後の工程にて適宜常法に従い除去することができる。

【0131】

前記製造方法において得られる本発明の前記一般式（I）で表される化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

【0132】

本発明の前記一般式（I）で表される縮合複素環誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができます。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、N-メチルアミンとの酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、N-メチルアミンとの酸付加塩等の塩がある。

D-グルカミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン、2-アミノエタノール、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、アルギニン、リジン等の有機塩基との付加塩を挙げることができる。

【0133】

本発明の前記一般式（I）で表される化合物には、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

【0134】

本発明の前記一般式（I）で表される縮合複素環誘導体およびそのプロドラッグのうち、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体である、シス（Z）体の化合物及びトランス（E）体の化合物が存在するが、本発明においてはそのいずれの化合物を使用してもよい。

【0135】

本発明の前記一般式（I）で表される縮合複素環誘導体およびそのプロドラッグのうち、グルコピラノシリオキシ部分又はガラクトピラノシリオキシ部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、2種類の光学異性体である、R配置の化合物及びS配置の化合物が存在するが、本発明においてはそのいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

【0136】

本発明の前記一般式（I）で表される化合物のプロドラッグは、相当するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法により、前記一般式（I）で表される化合物における水酸基及びアミノ基から選択される1以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製することにより製造することができる。水酸基やアミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、C₂₋₇アシル基、C₁₋₆アルコキシ（C₂₋₇アシル）基、C₂₋₇アルコキシカルボニル（C₂₋₇アシル）基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルコキシ（C₂₋₇アルコキシカルボニル）基等を挙げることができる。C₁₋₆アルコキシ（C₂₋₇アシル）基とは、前記C₁₋₆アルコキシ基で置換された前記C₂₋₇アシル基をいい、C₂₋₇アルコキシカルボニル（C₂₋₇アシル）基とは、前記C₂₋₇アルコキシカルボニル基で置換さ

れた前記C₂₋₇アシル基をいい、C₁₋₆アルコキシ（C₂₋₇アルコキシカルボニル）基とは、前記C₁₋₆アルコキシ基で置換された前記C₂₋₇アルコキシカルボニル基をいう。また、プロドラッグを構成する基として、グルコピラノシリル基又はガラクトピラノシリル基を挙げることができ、例えば、グルコピラノシリオキシ基又はガラクトピラノシリオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが好ましく、グルコピラノシリオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが更に好ましい。

【0137】

本発明の前記一般式（I）で表される縮合複素環誘導体は、例えば、下記ヒトSGLT1又はSGLT2活性阻害作用確認試験において、強力なヒトSGLT1又はSGLT2活性阻害作用を示した。それ故、本発明の前記一般式（I）で表される縮合複素環誘導体は、小腸において優れたSGLT1活性阻害作用を発現し、或いは腎臓において優れたSGLT2活性阻害作用を発現し、血糖値の上昇を顕著に抑制し、若しくは血糖値を顕著に低下させることができる。それ故、本発明の前記一般式（I）で表される縮合複素環誘導体、その薬理学的に許容される塩及びそれらのプロドラッグは、食後高血糖抑制剤、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤、並びに小腸におけるSGLT1活性並びに腎臓におけるSGLT2活性に関連する、例えば、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症（例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症）、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うつ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療剤として極めて有用である。

【0138】

また、本発明の化合物は、少なくとも1種の下記薬剤と適宜組み合わせて使用することもできる。本発明の化合物と組み合わせて使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロ

シンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-6-ホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール (D-chiroinositol)、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物 (advanced glycation end products) 生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ (N-acetylated- α -linked-acid-dipeptidase) 阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子 (PDGF)、血小板由来成長因子 (PDGF) 類縁体 (例えば、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮増殖因子 (EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル (bimoclomol)、スロデキシド (sulodexide)、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラー系化合物、 β 3-アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リバーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α 2-アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿ア

ルカリ化薬等を挙げることができる。

【0139】

本発明の化合物と上記の薬剤を1種類又はそれ以上組合わせて使用する場合、本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の薬剤を組合わせてなる医薬とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個の製剤を組み合わせた投与形態を含む。

【0140】

本発明の化合物は、1種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができ。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減少させたり、或いは併用する薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

【0141】

組合わせて使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、具体的な化合物においてはそのフリーボディ、及びその又は他の薬理学的に許容される塩を含む。

【0142】

インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、G I - 2 6 2 5 7 0、イサグリタゾン (isaglitazone)、L G - 1 0 0 6 4 1、N C - 2 1 0 0、T - 1 7 4、D R F - 2 1 8 9、C L X - 0 9 2 1、C S - 0 1 1、G W - 1 9 2 9、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、N I P - 2 2 1 等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 γ アゴニスト、G W - 9 5 7 8、B M - 1 7 0 7 4 4 等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 α アゴニスト、G W - 4 0 9 5 4 4、K R P - 2 9 7、N N - 6 2 2、C L X - 0 9 4 0、L R - 9 0、S B - 2 1 9 9 9 4、D R F - 4 1 5 8、D R F - M D X 8 等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 α / γ アゴニスト、A L R T - 2 6 8、A G N - 4 2 0 4、M

X-6054、AGN-194204、LG-100754、ベクサロテン（bexarotene）等のレチノイドX受容体アゴニスト、及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また抹消におけるインスリン刺激伝達機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢進し血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

【0143】

糖吸收阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CKD-711、エミグリテート、MDL-25, 637、カミグリボース、MDL-73, 945等の α -グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等の α -アミラーゼ阻害薬、WO02/098893公報等記載のSGLT1活性阻害薬等の化合物が挙げられる。糖吸收阻害薬は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコース等の吸収を遅延または阻害することから、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

【0144】

ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン等が挙げられる。ビグアナイド薬は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、また肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌気的解糖促進作用あるいは抹消におけるインスリン抵抗性改善作用などにより、血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

【0145】

インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド（グリベンクラミド）、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニリルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レバグリニド等が挙げられる。インスリン分泌促進薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、また膵臓 β 細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

【0146】

SGLT2活性阻害薬としては、T-1095を始め、特開平10-237089号公報、特開2001-288178号公報、WO01/16147公報、WO01/27128公報、WO01/68660公報、WO01/74834公報、WO01/74835公報、WO02/28872公報、WO02/36602公報、WO02/44192公報、WO02/53573公報、WO03/000712公報、WO03/020737公報等記載の化合物等が挙げられる。SGLT2活性阻害薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また腎臓の尿細管におけるグルコースの再吸収を抑制することにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

【0147】

インスリン又はインスリン類縁体としては、ヒトインスリン、動物由来のインスリン、ヒト又は動物由来のインスリン類縁体が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

【0148】

グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、BAY-27-9955、NNC

-92-1687等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、T ER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられ、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、UCL-1397等が挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、NVP-DPP728A、TSL-225、P-32/98等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬としては、PTP-112、OC-86839、PNU-177496等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、NN-4201、CP-368296等が挙げられ、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬としては、R-132917等が挙げられ、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、AZD-7545等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、FR-225659等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1類縁体としては、エキセンジン-4(exendin-4)、CJC-1131等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、AZM-134、LY-315902が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコースー6-ホスファターゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

【0149】

アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エバルレスタット、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、フィダレスタット、ソルビニール、ポンアルレスタット(ponalrestat)、リサレスタット(risarestat)、ゼナレスタット(zenarestat)、ミナルレスタット(minalrestat)、メトソルビニール、AL-1567、イミレスタット(imiresstat)、M-16209、TAT、AD-5467、ゾポルレスタット、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、リンドルレスタット(lindolrestat)が挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病性合併症組織において認められる持続的高血糖状

態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積される細胞内ソルビトルをアルドース還元酵素を阻害することにより低下させることから、特に糖尿病性合併症の処理に好ましい。

【0150】

終末糖化産物生成阻害薬としては、ピリドキサミン、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

【0151】

プロテインキナーゼC阻害薬としては、LY-333531、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められるプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

【0152】

γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカルバゼピン等が挙げられ、転写因子NF- κ B阻害薬としては、デクシリポタム(dexlipotam)等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チリラザド等が挙げられ、N-アセチル化- α -リンクトーアシッドージペプチダーゼ阻害薬としては、GPI-5693等が挙げられ、カルニチン誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、レボカルニチン、ST-261等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド及びY-128は、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

【0153】

ヒドロキシメチルグルタルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリバ

スタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン（lovastatin）、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、B-B-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BAY-x-2678、BAY-10-2987、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン（colestolone）、ダルバスタチン（dalvastatin）、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン（crilivastatin）、BMS-180431、BMY-21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMY-22089、ベルバスタチン（bervastatin）等が挙げられる。ヒドロキシメチルグルタルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタルコエンザイムA還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

【0154】

フィブラーント系化合物としては、ベザフィブラーント、ベクロブラーント、ビニフィブラーント、シプロフィブラーント、クリノフィブラーント、クロフィブラーント、クロフィブラーントアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラーント、フェノフィブラーント、ゲムフィブロジル、ニコフィブラーント、ピリフィブラーント、ロニフィブラーント、シムフィブラーント、テオフィブラーント、AHL-157等が挙げられる。フィブラーント系化合物は、特に高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また肝臓におけるリポ蛋白リパーゼの活性化や脂肪酸酸化亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂質血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

【0155】

β_3 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL-28410、SR-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449

、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696、YM178等が挙げられる。 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストは、特に肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、また脂肪における β_3 -アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエネルギーを消費されることから、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

【0156】

アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-28654、YIC-C8-434、アバシミブ(avasimibe)、CI-976、RP-64477、F-1394、エルダシミブ(eldacidime)、CS-505、CL-283546、YM-17E、レシミビデ(lecimide)、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、エフルシミブ(eflucimibe)等が挙げられる。アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、またアシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症の処置に更に好ましい。

。

【0157】

甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボチ

ロキシンナトリウム、KB-2611等が挙げられ、コレステロール吸収阻害薬としては、エゼチミブ、SCH-48461等が挙げられ、リバーゼ阻害薬としては、オルリストット、ATL-962、AZM-131、RED-10300等が挙げられ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬としては、エトモキシル等が挙げられ、スクアレン合成酵素阻害薬としては、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856等が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチニン酸、ニコチニン酸アミド、ニコモール、ニセリトロール、アスピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁酸吸着薬としては、コレステラミン、コレステラン、塩酸コレセベラム、GT-102-279等が挙げられ、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬としては、264W94、S-8921、SD-5613等が挙げられ、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、PNU-107368E、SC-795、JTT-705、CP-529414等が挙げられる。これらの薬剤、プロピコール、ミクロソームトリグリセリドトранスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましい。

【0158】

食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト（特に5HT_{2C}-アゴニスト）、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 α 1-アドレナリン受容体アゴニスト、 β 2-アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H₃-ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチニン受容体アゴニスト（特にMC₃-Rアゴニスト、MC₄-Rアゴニスト）、 α -メラニン細胞刺激ホルモン、コカインーアンドアンフェタミンーレギュレーテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチニアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニニアゴニスト（特にCCK-Aア

ゴニスト)、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリプタン、(+)ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、ブプロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER-230、ドプレキシン、メシル酸プロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、リモナバント等が挙げられ、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、H₃-ヒスタミンアンタゴニストとしてはGT-2394等が挙げられ、レプチニン、レプチニン類縁体またはレプチニン受容体アゴニストとしては、LY-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト(特にCCK-Aアゴニスト)としては、SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226

、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-67
 1906-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うつ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。

【0159】

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸イミダプリル、塩酸ベナゼプリル、セロナプリル一水和物、シラザプリル、フォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル (moxipril)、レンチアプリル等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

【0160】

中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマバトリラート、MDL-100240、ファシドトリル (fasidotril)、サムバトリラート、GW-660511X、ミキサンプリル (mixanpril)、SA-7060、E-4030、SLV-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペプチダーゼ阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

【0161】

アンジオテンシンⅠ受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタンシレキセチル／ヒドロクロロチアジド、ロサルタンカリウム、メシリ酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EX-P-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90

423、BR-9701等が挙げられる。アンジオテンシンII受容体拮抗薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

【0162】

エンドセリン変換酵素阻害薬としては、CGS-31447、CGS-35066、SM-19712等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニストとしては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、シタクセンタンナトリウム (sitaxsentan)、BMS-193884、ダルセンタン (darusentan)、TBC-3711、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム (tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、エンラセンタン、BMS-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

【0163】

利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロベンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ベンフルチジド、メチクロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチクラン、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、トリアムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU- α 、PNU-80873A、イソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-179544、OPC-31260、リキシバプタン (lixivaptan)、塩酸コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧、うつ血性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うつ血性心不全、浮腫の処置に更に好ましい。

【0164】

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジ

ピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレングジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-ペラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ベプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬としては、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸プラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトプロロール、カルベジロール、ニプラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバントロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ビソプロロール、マロン酸ボピンドロール、ニプラジロール、硫酸ベンブトロール、塩酸アセブトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドバ、CHF-1035、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン（moxonidine）、ロフェキシジン（lofexidine）、塩酸タリペキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高血圧の処置に好ましい。

【0165】

抗血小板薬としては、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、塩酸サルポグレラート、塩酸ジラゼプ、トラピジル、ベラプロストナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、特にアテローム性動脈硬化症、うつ血性心不全の処置に好ましい。

【0166】

尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール等が挙げられ、尿酸排泄促進薬としては、ベンズプロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿アルカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリ

ウム等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高尿酸血症、痛風の処置に好ましい。

【0167】

例えば、本発明の化合物と組合させて使用する場合、糖尿病の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸收阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合せるのが好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸收阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合せるのが更に好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸收阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬およびインスリン又はインスリン類縁体からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合せるのが最も好ましい。同様に、糖尿病性合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸收阻害薬、ビ

グアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅣ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクトニアシッドージペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-1、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが好ましく、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが更に好ましい。また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸收阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅣ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリ

コゲン合成酵素キナーゼ3阻害薬、グルカゴン様ペプチド1、グルカゴン様ペプチド1類縁体、グルカゴン様ペプチド1アゴニスト、アミリン、アミリジン類縁体、アミリジンアゴニスト、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、糖吸収阻害薬、SGLT2活性阻害薬、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが更に好ましい。

【0168】

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、座剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。また、本発明の医薬組成物には、消化管粘膜付着性製剤等を含む徐放性製剤（例えば、国際公開第WO99/10010号パンフレット、国際公開第WO99/26606号パンフレット）も含まれる。

【0169】

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。また、他の薬剤と組合させて使用する場合は、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

【0170】

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式(I)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1～1000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.01～300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、他の薬剤と組

合わせて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、他の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

【0171】

【発明の実施の形態】

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

【0172】

【実施例】

参考例1

2' -ベンジルオキシー-6' -ヒドロキシアセトフェノン

2' , 6' -ジヒドロキシアセトフェノン (4 g) および炭酸カリウム (3.82 g) のアセトン (40 mL) 混合物にベンジルブロミド (3.13 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、析出した結晶を濾取し、水およびn-ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (3.67 g) を得た。

【0173】

¹H-NMR (CDC13) δ ppm:

2.62 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.45-6.5 (1H, m), 6.55-6.65 (1H, m), 7.3-7.5 (6H, m), 13.22 (1H, s)

【0174】

参考例2

2' -ベンジルオキシー-6' -ヒドロキシ-4-メチルカルコン

2' -ベンジルオキシー-6' -ヒドロキシアセトフェノン (0.5 g) のエタノール (10 mL) -水 (3 mL) 懸濁液に水酸化カリウム (1.39 g) を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物にp-トルアルデヒド (0.37 mL) を加え、室温で45時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L 塩酸 (12.5 mL) を加えて酸性とし、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (0.69 g) を得た。

【0175】

¹H-NMR (CDC13) δ p.p.m.:

2.35 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.5-6.6 (1H, m), 6.6-6.7 (1H, m), 7.0-7.1 (4H, m), 7.25-7.55 (6H, m), 7.75 (1H, d, J=15.7Hz), 7.86 (1H, d, J=15.7Hz), 13.53 (1H, s)

【0176】

参考例3

2' -ベンジルオキシー-6' -ヒドロキシカルコン

p-トルアルデヒドの代わりにベンズアルデヒドを用いて、参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。

【0177】

¹H-NMR (CDC13) δ p.p.m.:

5.13 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=8.1Hz), 6.66 (1H, d, J=8.2Hz), 7.1-7.15 (2H, m), 7.15-7.45 (7H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=15.8Hz), 7.88 (1H, d, J=15.8Hz), 13.48 (1H, s)

【0178】

参考例4

2' -ベンジルオキシー-6' -ヒドロキシ-2-メチルカルコン

p-トルアルデヒドの代わりにo-トルアルデヒドを用いて、参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。

【0179】

¹H-NMR (CDC13) δ p.p.m.:

2.42 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=8.2Hz, 0.8Hz), 6.66 (1H, dd, J=8.4Hz, 0.8Hz), 6.85-7.0 (2H, m), 7.1-7.25 (2H, m), 7.3-7.45 (4H, m), 7.45-7.5 (2H, m), 7.8 (1H, d, J=15.4Hz), 8.06 (1H, d, J=15.4Hz), 13.4 (1H, s)

【0180】

参考例5

2' -ベンジルオキシー-6' -ヒドロキシ-3-メチルカルコン

p-トルアルデヒドの代わりにm-トルアルデヒドを用いて、参考例2と同様

の方法で標記化合物を得た。

【0181】

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

2.27 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=8.2Hz, 1.0Hz), 6.65 (1H, d, J=8.4Hz, 1.0Hz), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.2 (3H, m), 7.3-7.45 (4H, m), 7.45-7.5 (2H, m), 7.74 (1H, d, J=15.3Hz), 7.87 (1H, d, J=15.3Hz), 13.4 (1H, s)

【0182】

参考例6

6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)-4-メチルジヒドロカルコン

2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシ-4-メチルカルコン (0.69 g) のアセトン (10 mL) -N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、炭酸カリウム (0.41 g) およびプロモ酢酸メチル (0.21 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (0.29 g) を加え、水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。反応混合物に塩化メチレンを加え、不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮することにより標記化合物 (0.58 g) を得た。

【0183】

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

2.32 (3H, s), 2.95-3.05 (2H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.68 (2H, s), 6.22 (1H, d, J=8.4Hz), 6.63 (1H, d, J=8.4Hz), 7.1 (2H, d, J=8.2Hz), 7.15 (2H, d, J=8.2Hz), 7.31 (1H, t, J=8.4Hz), 13.18 (1H, s)

【0184】

参考例7

6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)ジヒドロカルコン
2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシ-4-メチルカルコンの代わりに2

， -ベンジルオキシ-6'， -ヒドロキシカルコンを用いて、参考例6と同様の方法で標記化合物を得た。

【0185】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm:

3.0-3.1 (2H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.67 (3H, s), 4.68 (2H, s), 6.2-6.25 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=8.2Hz, 1.0Hz), 7.15-7.35 (6H, m), 13.18 (1H, s)

【0186】

参考例8

6'， -ヒドロキシ-2'， - (メトキシカルボニルメトキシ) -2-メチルジヒドロカルコン

2'， -ベンジルオキシ-6'， -ヒドロキシ-4-メチルカルコンの代わりに2'， -ベンジルオキシ-6'， -ヒドロキシ-2-メチルカルコンを用いて、参考例6と同様の方法で標記化合物を得た。

【0187】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm:

2.35 (3H, s), 3.0-3.05 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.63 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.23 (1H, d, J=8.4Hz), 6.64 (1H, d, J=8.4Hz), 7.05-7.25 (4H, m), 7.32 (1H, t, J=8.4Hz), 13.21 (1H, s)

【0188】

参考例9

6'， -ヒドロキシ-2'， - (メトキシカルボニルメトキシ) -3-メチルジヒドロカルコン

2'， -ベンジルオキシ-6'， -ヒドロキシ-4-メチルカルコンの代わりに2'， -ベンジルオキシ-6'， -ヒドロキシ-3-メチルカルコンを用いて、参考例6と同様の方法で標記化合物を得た。

【0189】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm:

2.33 (3H, s), 2.95-3.05 (2H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.68 (2H, s), 6.23 (1H, d, J=8.4Hz), 6.64 (1H, d, J=8.4Hz), 6.95-7.1 (3H, m), 7.

18 (1H, t, J=7.7Hz), 7.31 (1H, t, J=8.4Hz), 13.19 (1H, s)

【0190】

参考例10

4-ヒドロキシ-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン
6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)-4-メチルジヒドロカルコン (0.58 g) のメタノール (10 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液 0.68 mL) を加え、一晩加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、1 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製することにより標記化合物 (0.13 g) を得た。

【0191】

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

2.32 (3H, s), 2.95-3.1 (4H, m), 4.98 (1H, s), 6.54 (1H, dd, J=7.5Hz, 0.8 Hz), 7.0-7.15 (6H, m), 7.22 (1H, s)

【0192】

参考例11

4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン
6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)-4-メチルジヒドロカルコンの代わりに6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)ジヒドロカルコンを用いて、参考例10と同様の方法で標記化合物を得た。

【0193】

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

3.0-3.15 (4H, m), 5.09 (1H, s), 6.54 (1H, dd, J=7.6Hz, 1.1Hz), 7.0-7.15 (2H, m), 7.15-7.35 (6H, m)

【0194】

参考例12

4-ヒドロキシ-3-[2-(2-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン
6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)-4-メチルジヒ

ドロカルコンの代わりに 6' -ヒドロキシ-2' - (メトキシカルボニルメトキシ) -2-メチルジヒドロカルコンを用いて、参考例 10 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0195】

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

2.34 (3H, s), 3.0-3.1 (4H, m), 5.0 (1H, s), 6.55 (1H, dd, J=7.4Hz, 0.9Hz), 7.0-7.25 (6H, m), 7.27 (1H, s)

【0196】

参考例 13

4-ヒドロキシ-3-[2-(3-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン
6' -ヒドロキシ-2' - (メトキシカルボニルメトキシ) -4-メチルジヒドロカルコンの代わりに 6' -ヒドロキシ-2' - (メトキシカルボニルメトキシ) -3-メチルジヒドロカルコンを用いて、参考例 10 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0197】

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

2.33 (3H, s), 2.95-3.05 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 5.01 (1H, s), 6.54 (1H, dd, J=7.4Hz, 0.9Hz), 6.95-7.15 (5H, m), 7.18 (1H, t, J=7.4Hz), 7.24 (1H, s)

【0198】

実施例 1

4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン

4-ヒドロキシ-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン (0. 13 g) および 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロアセトイミドイル-α-D-グルコピラノース (0. 27 g) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0. 069 mL) を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 ~ 3/2) で精製する

ことにより 4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン(0.25g)を得た。これをメタノール(4mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液 0.082mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール=10/1)で精製することにより標記化合物(0.14g)を得た。

【0199】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p.p.m.:

2.28 (3H, s), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.65 (3H, m), 3.71 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, 5.6Hz), 3.9 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, 2.1Hz), 5.18 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.0-7.15 (5H, m), 7.18 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.25 (1H, s)

【0200】

実施例2

4-(β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン

4-ヒドロキシ-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾフランの代わりに4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフランを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

【0201】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p.p.m.:

2.9-3.15 (3H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, 5.4Hz), 3.9 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, 2.4Hz), 5.19 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.05-7.3 (8H, m)

【0202】

実施例3

4-(β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-(2-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン

4-ヒドロキシ-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾフランの代わりに4-ヒドロキシ-3-[2-(2-メチルフェニル)エチル]ベンゾフランを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

【0203】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.27 (3H, s), 2.9-3.25 (4H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.6 (3H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.9Hz), 3.91 (1H, dd, J=12.2Hz, 2.2Hz), 5.18 (1H, d, J=7.9Hz), 6.97 (1H, d, J=8.2Hz), 7.0-7.15 (5H, m), 7.19 (1H, t, J=8.2Hz), 7.24 (1H, s)

【0204】

実施例4

4-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-(3-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン

4-ヒドロキシ-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾフランの代わりに4-ヒドロキシ-3-[2-(3-メチルフェニル)エチル]ベンゾフランを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

【0205】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.29 (3H, s), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.6Hz), 3.9 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.3Hz), 5.19 (1H, d, J=7.8Hz), 6.9-7.15 (6H, m), 7.18 (1H, t, J=8.2Hz), 7.26 (1H, s)

【0206】

実施例5

4-(β-D-ガラクトピラノシリオキシ)-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン

4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン (0.11g) および1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノース (0.37g) の塩化メチレン (5mL) 溶液に三フッ化ホウ素・ジエチルエー

テル錯体（0.12 mL）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=3/1～3/2）で精製することにより、4-（2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシルオキシ）-3-（2-フェニルエチル）ベンゾフラン（0.13 g）を得た。これをメタノール（5 mL）に溶解し、ナトリウムメトキシド（28%メタノール溶液0.043 mL）を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール=10/1）で精製することにより標記化合物（24 mg）を得た。

【0207】

¹H-NMR (CD₃OD) δ p.p.m.:

2.95-3.25 (4H, m), 3.62 (1H, dd, J=9.8Hz, 3.2Hz), 3.7-3.85 (3H, m), 3.9-4.0 (2H, m), 5.13 (1H, d, J=7.9Hz), 6.98 (1H, d, J=8.4Hz), 7.05-7.3 (8H, m)

【0208】

参考例14

4', 6'-ジヒドロキシ-2'-（メトキシカルボニルメトキシ）ジヒドロカルコン

2', 4', 6'-トリヒドロキシアセトフェノン・1水和物（5 g）および炭酸カリウム（7.42 g）のN, N-ジメチルホルムアミド（100 mL）混合物に、氷冷下ベンジルプロミド（6.39 mL）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=10/1～5/1）で精製して2', 4'-ジベンジルオキシ-6'-ヒドロキシアセトフェノン（5.71 g）を得た。これをエタノール（45 mL）-水（15 mL）に懸濁し、水酸化カリウム（11.0 g）を加え、室温で10分間攪拌した後、ベニズアルデヒド（2.51 mL）を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に濃塩酸を加え酸性とすることにより析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧

下乾燥して2'，4'，-ジベンジルオキシー-6'，-ヒドロキシカルコン（4.8 g）を得た。これをN,N-ジメチルホルムアミド（40mL）-アセトン（12mL）に溶解し、炭酸カリウム（2.3g）およびプロモ酢酸メチル（1.1mL）を加え、室温で8時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール（30mL）に溶解し、10%パラジウム炭素粉末（0.5g）を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出浴媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~2/1）で精製することにより標記化合物（2.26g）を得た。

【0209】

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

3.0-3.05 (2H, m), 3.45-3.5 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.63 (2H, s), 5.58 (1H, brs), 5.75 (1H, d, J=2.3Hz), 6.03 (1H, d, J=2.3Hz), 7.15-7.35 (5H, m), 13.89 (1H, s)

【0210】

参考例15

4'，-ベンジルオキシー-6'，-ヒドロキシー-2'，-（メトキシカルボニルメトキシ）ジヒドロカルコン

4'，6'，-ジヒドロキシー-2'，-（メトキシカルボニルメトキシ）ジヒドロカルコン（0.6g）のN,N-ジメチルホルムアミド（10mL）溶液に、炭酸カリウム（0.26g）およびベンジルプロミド（0.22mL）を加え、室温で三日間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥することにより標記化合物（0.53g）を得た。

【0211】

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

3.0-3.05 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.65 (3H, s), 4.61 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.84 (1H, d, J=2.4Hz), 6.2 (1H, d, J=2.4Hz), 7.15-7.45 (10H, m), 13.98 (1H, s)

【0212】

実施例6

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリオキシ)-6-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン-4', -ベンジルオキシ-6', -ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)ジヒドロカルコン(0.53g)のメタノール(10mL)溶液にナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液 0.72mL)を加え、一晩加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、1mol/L塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1~3/1)で精製して6-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン(98mg)を得た。これを塩化メチレン(5mL)に溶解し、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-グルコピラノース(0.42g)および三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体(0.11mL)を順次加えた。室温で30分間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1~3/2)で精製することにより4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリオキシ)-6-ベンジルオキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン(0.19g)を得た。これをテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(21mg)を加え、水素雰囲気下室温で1.5時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1~3/2~1/1)で精製することにより標記化合物(70mg)を得た。

【0213】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm:

1.93 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.061 (3H, s), 2.062 (3H, s), 2.8-3.05 (4H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.2 (1H, dd, J=12.2Hz, 2.4Hz), 4.29 (1H, dd, J=12.2 Hz, 5.5Hz), 5.02 (1H, s), 5.15-5.25 (1H, m), 5.25-5.4 (3H, m), 6.44 (1H,

d, J=1.9Hz), 6.63 (1H, d, J=1.9Hz), 7.0 (1H, s), 7.1-7.3 (5H, m)

【0214】

実施例7

4-(β -D-グルコピラノシリオキシ)-6-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリオキシ)-6-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン (4.5 mg) のメタノール (3 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (2.8% メタノール溶液 0.015 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール = 10/1 ~ 5/1) で精製することにより標記化合物 (2.8 mg) を得た。

【0215】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.9-3.2 (4H, m), 3.35-3.6 (4H, m), 3.73 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.7Hz), 3.92 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.2Hz), 5.11 (1H, d, J=7.3Hz), 6.5 (1H, d, J=1.7Hz), 6.52 (1H, d, J=1.7Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.3 (4H, m)

【0216】

実施例8

4-(β -D-グルコピラノシリオキシ)-6-メトキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリオキシ)-6-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン (2.5 mg) および炭酸カリウム (1.8 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 混合物にヨウ化メチル (0.007 mL) を加え、室温で4日間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (2 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (2.8% メタノール溶液 0.008 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール=10/1）で精製することにより標記化合物（8mg）を得た。

【0217】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.85-3.2 (4H, m), 3.35-3.65 (4H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.8Hz), 3.81 (3H, s), 3.91 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.0Hz), 5.14 (1H, d, J=7.6Hz), 6.63 (1H, d, J=1.6Hz), 6.68 (1H, d, J=1.6Hz), 7.05-7.35 (6H, m)

【0218】

参考例16

N-メトキシ-N-メチル-3-フェニルプロピオンアミド

N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1. 1g) およびピリジン (1. 82mL) の塩化メチレン (50mL) 混合物に氷冷下3-フェニルプロピオニルクロリド (1. 52mL) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に1mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (1. 89g) を得た。

【0219】

¹H-NMR (CDC13) δ ppm:

2.7-2.8 (2H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.61 (3H, s), 7.15-7.35 (5H, m)

【0220】

参考例17

2'-メルカプト-6'-メトキシジヒドロカルコン

N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン (4. 31mL) のシクロヘキサン (50mL) 溶液に氷冷下n-ブチルリチウム (2. 46mol/L n-ヘキサン溶液 12. 2mL) および3-メトキシチオフェノール (2g) を順次加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌後、氷冷下N-メトキシ-N-メチル-3-フェニルプロピオンアミド (2. 76g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を1mol/L 塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物

を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝10／1～5／1）で精製することにより標記化合物（1.2 g）を得た。

【0221】

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:
3.0-3.1 (2H, m), 3.1-3.2 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.71 (1H, d, J=8.5Hz), 6.92 (1H, d, J=8.0Hz), 7.15-7.35 (6H, m)

【0222】

参考例18

4-メトキシ-2-メトキシカルボニル-3-(2-フェニルエチル)ベンゾチオフェン

2'-メルカプト-6'-メトキシジヒドロカルコン（1.2 g）およびトリエチルアミン（0.92 mL）の塩化メチレン（10 mL）溶液にプロモ酢酸メチル（0.46 mL）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール（15 mL）に溶解し、ナトリウムメトキシド（28%メタノール溶液1.7 mL）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物より析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥することにより標記化合物（1.09 g）を得た。

【0223】

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:
2.9-3.0 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.0 (3H, s), 6.79 (1H, dd, J=7.4Hz, 1.7Hz), 7.15-7.25 (1H, m), 7.25-7.35 (4H, m), 7.35-7.45 (2H, m)

【0224】

参考例19

2-カルボキシ-4-メトキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾチオフェン
4-メトキシ-2-メトキシカルボニル-3-(2-フェニルエチル)ベンゾチオフェン（1.09 g）のテトラヒドロフラン（21 mL）-メタノール（6

mL) 溶液に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (21 mL) を加え、3.5 時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却後、2 mol/L 塩酸 (11 mL) を加えることにより析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥することにより標記化合物 (1 g) を得た。

【0225】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

2.8-2.9 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.99 (3H, s), 6.98 (1H, d, J=7.9Hz),
7.15-7.35 (5H, m), 7.45 (1H, t, J=7.9Hz), 7.53 (1H, d, J=7.9Hz)

【0226】

参考例20

4-メトキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾチオフェン

2-カルボキシ-4-メトキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾチオフェン (1 g) および触媒量の銅粉末のキノリン (15 mL) 懸濁液を 200°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、1 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を 1 mol/L 塩酸および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製することにより標記化合物 (0.77 g) を得た。

【0227】

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

2.95-3.05 (2H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 3.97 (3H, s), 6.77 (1H, d, J=7.8Hz), 6.88 (1H, s), 7.15-7.35 (6H, m), 7.43 (1H, d, J=7.9Hz)

【0228】

参考例21

4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾチオフェン

4-メトキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾチオフェン (0.77 g) の塩化メチレン (25 mL) 溶液に、-78°C で三臭化ホウ素 (0.54 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム

で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=6/1）で精製することにより標記化合物（0.66g）を得た。

【0229】

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

3.0-3.1 (2H, m), 3.3-3.4 (2H, m), 5.16 (1H, s), 6.65 (1H, d, J=7.7Hz), 6.89 (1H, s), 7.1-7.35 (6H, m), 7.42 (1H, d, J=8.4Hz)

【0230】

実施例9

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-(2-フェニルエチル)ベンゾチオフェン

4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾチオフェン(80mg)、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル-α-D-グルコピラノース(0.17g)の塩化メチレン(3mL)溶液に、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体(0.044mL)を加えた。室温で30分間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=2/1～3/2）で精製することにより標記化合物(75mg)を得た。

【0231】

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.97 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.95-3.1 (2H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.3Hz), 4.28 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.4Hz), 5.15-5.25 (1H, m), 5.3-5.4 (2H, m), 5.4-5.45 (1H, m), 6.76 (1H, s), 6.91 (1H, d, J=7.9Hz), 7.1-7.3 (6H, m), 7.54 (1H, d, J=8.1Hz)

【0232】

実施例10

4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-(2-フェニルエチル)ベンゾチオフェン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-(2-フェニルエチル)ベンゾチオフェン(75mg)のメタノール(3mL)懸濁液に、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液0.025mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール=10/1)で精製することにより標記化合物(42mg)を得た。

【0233】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p.p.m.:

2.9-3.05 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.2-3.35 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 3.71 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, 5.8Hz), 3.91 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, 2.2Hz), 5.22 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.9 (1H, s), 7.05-7.3 (7H, m), 7.47 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)

【0234】

参考例22

4-ベンジルオキシー-3-[(E) -2-フェニルビニル]インドール水素化ナトリウム(60% 48mg)のジメチルスルホキシド(3mL)懸濁液にベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド(0.47g)を加え、65°Cで1時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、4-ベンジルオキシー-3-ホルミルインドール(0.25g)を加え、85°Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出物を水(2回)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒： n -ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製することにより標記化合物(0.32g)を得た。

【0235】

$^1\text{H-NMR}$ (CDC13) δ p.p.m.:

5.23 (2H, s), 6.65-6.75 (1H, m), 6.88 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 6.95-7.65 (13H, m), 7.88 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 8.29 (1H, brs)

【0236】

参考例 23

4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)インドール
 4-ベンジルオキシ-3-[(E) - 2-フェニルビニル]インドール (0.1 g) のエタノール (5 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素粉末 (25 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 3 / 1) で精製することにより標記化合物 (70 mg) を得た。

【0237】

¹H-NMR (CDC13) δ ppm:

2.95-3.1 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 5.24 (1H, brs), 6.35-6.45 (1H, m),
 6.75-6.85 (1H, m), 6.9-7.05 (2H, m), 7.1-7.35 (5H, m), 8.02 (1H, brs)

【0238】

実施例 11

4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-(2-フェニルエチル)インドール
 4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)インドール (70 mg) および
 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル

- α -D-グルコピラノース (0.22 g) の塩化メチレン (3 mL) 溶液に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.081 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 1) で精製して 4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-(2-フェニルエチル)インドールを得た。これをテトラヒドロフラン (1 mL) - メタノール (0.5 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液 0.024 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 5 / 1) で精製することにより標記化合物 (22 mg) を得た。

【0239】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.9-3.2 (3H, m), 3.25-3.8 (6H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m),
6.65-6.8 (2H, m), 6.9-7.3 (7H, m)

【0240】

参考例 24

2' - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 6' - ヒドロキシアセトフェノン

2', 6' -ジヒドロキシアセトフェノン (1 g)、炭酸カリウム (4. 54 g) およびベンジルトリ (n-ブチル) アンモニウムクロリド (0. 41 g) のクロロホルム (13 mL) 混合物に水 (0. 5 mL) およびアセトプロモグルコース (2. 7 g) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、2 mol/L 塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールで扱い、析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥することにより標記化合物 (1. 38 g) を得た。

【0241】

¹H-NMR (CDC13) δ ppm:

2.0-2.1 (12H, m), 2.63 (3H, s), 3.85-3.95 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.4Hz), 4.29 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.2Hz), 5.15-5.25 (1H, m), 5.25-5.4 (3H, m), 6.48 (1H, d, J=8.3Hz), 6.7 (1H, d, J=8.3Hz), 7.34 (1H, t, J=8.3Hz), 12.96 (1H, s)

【0242】

参考例 25

2' - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 6' - (メトキシカルボニルメトキシ) アセトフェノン

2' - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 6' - ヒドロキシアセトフェノン (0. 6 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に炭酸カリウム (0. 26 g) およびプロモ酢酸メチル (0. 13 mL) を加え、室温で三日間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、

析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物（0.62 g）を得た。

【0243】

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.8-3.9 (1H, m), 4.2 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.4Hz), 4.28 (1H, dd, J=12.4Hz, 5.4Hz), 4.64 (2H, s), 5.0 (1H, d, J=7.6Hz), 5.1-5.2 (1H, m), 5.2-5.3 (2H, m), 6.54 (1H, d, J=8.3Hz), 6.79 (1H, d, J=8.3Hz), 7.22 (1H, t, J=8.3Hz)

【0244】

実施例 12

4-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンゾフラン

2'-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-6'-(メトキシカルボニルメトキシ)アセトフェノン (0.2 g) および3-ベンジルオキシベンズアルデヒド (84 mg) のエタノール (4 mL) 溶液に水 (1 mL) および水酸化カリウム (0.24 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に10%パラジウム炭素粉末 (0.1 g) を加え、水素雰囲気下室温で10時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣に1 mol/L 塩酸 (6 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸 (2.2 mL) に溶解し、酢酸ナトリウム (0.39 g) および無水酢酸 (0.39 mL) を加え、115°Cで一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2回) および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1~3/2) で精製することにより3-[2-(3-アセトキシフェニル)エチル]-4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)ベンゾフラン (48 mg) を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、ナ

トリウムメトキシド（28%メタノール溶液0.015mL）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸（0.009mL）を加え、減圧下濃縮した。残渣をODS固相抽出法（洗浄溶媒：蒸留水、溶出溶媒：メタノール）で精製することにより標記化合物（27mg）を得た。

【0245】

¹H-NMR (CD₃OD) δ p.p.m.:

2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.4-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.72 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.8Hz), 3.91 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.2Hz), 5.18 (1H, d, J=7.6Hz), 6.55-6.65 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.96 (1H, d, J=8.1Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 7.18 (1H, t, J=8.1Hz), 7.28 (1H, s)

【0246】

実施例13

4-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンゾフラン

3-ベンジルオキシベンズアルデヒドの代わりに2-ベンジルオキシベンズアルデヒドを用いて、実施例12と同様の方法で標記化合物を得た。

【0247】

¹H-NMR (CD₃OD) δ p.p.m.:

2.95-3.2 (4H, m), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.72 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.4Hz), 3.91 (1H, dd, J=12.2Hz, 1.9Hz), 5.17 (1H, d, J=8.1Hz), 6.65-6.8 (2H, m), 6.9-7.05 (2H, m), 7.05-7.1 (2H, m), 7.18 (1H, t, J=8.1Hz), 7.3 (1H, s)

【0248】

実施例14

4-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンゾフラン

3-ベンジルオキシベンズアルデヒドの代わりに4-ベンジルオキシベンズアルデヒドを用いて、実施例12と同様の方法で標記化合物を得た。

【0249】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.8-3.1 (3H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m),
 3.71 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.7Hz), 3.9 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.1Hz), 5.18 (1H,
 d, J=7.4Hz), 6.65-6.7 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.3Hz), 7.0-7.1 (3H, m),
 7.18 (1H, t, J=8.3Hz), 7.25 (1H, s)

【0250】

参考例 26

6' -ヒドロキシ-2' - (メトキシカルボニルメトキシ) アセトフェノン
 2' , 6' -ジヒドロキシアセトフェノン (6 g) および炭酸カリウム (5.
 72 g) のアセトン (20 mL) 混合物にプロモ酢酸メチル (3. 73 mL) を
 加え、室温で五日間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した結晶を濾取し、
 水で洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (7. 89 g) を得た。

【0251】

¹H-NMR (CDC13) δ ppm:

2.8 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.72 (2H, s), 6.24 (1H, dd, J=8.4Hz, 1.0Hz),
 6.63 (1H, dd, J=8.4Hz, 1.0Hz), 7.32 (1H, t, J=8.4Hz), 13.22 (1H, s)

【0252】

参考例 27

2' - (カルボキシメトキシ) - 6' -ヒドロキシ-4 - (3 - ヒドロキシプロ
 ポキシ) ジヒドロカルコン

4 -ヒドロキシベンズアルデヒド (1 g) 、ベンジル 3 -ブロモプロピルエー
 テル (1. 52 mL) 、炭酸セシウム (3. 2 g) および触媒量のヨウ化ナトリ
 ユムの N, N -ジメチルホルムアミド (10 mL) 混合物を室温で一晩攪拌した
 。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で洗浄後
 、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をエタノール (1
 6 mL) に溶解し、6' -ヒドロキシ-2' - (メトキシカルボニルメトキシ)
 アセトフェノン (1. 71 g) 、水 (4 mL) および水酸化カリウム (5. 1
 3 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 10 % パラジウム炭素粉末 (0.
 2 g) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の

溶媒を減圧下留去した。残渣を水に溶解し、ジエチルエーテルで抽出した。水層に濃塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで2回抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール（12mL）-酢酸エチル（6mL）に溶解し、10%パラジウム炭素粉末（0.5g）を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物（2.8g）を得た。

【0253】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

1.75-1.9 (2H, m), 2.84 (2H, t, J=7.6Hz), 3.22 (2H, t, J=7.6Hz), 3.54 (2H, t, J=6.2Hz), 3.98 (2H, t, J=6.3Hz), 4.5 (1H, brs), 4.72 (2H, s), 6.45 (1H, d, J=8.3Hz), 6.51 (1H, d, J=8.3Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.1-7.15 (2H, m), 7.23 (1H, t, J=8.3Hz), 11.1 (1H, s), 12.85-13.3 (1H, br)

【0254】

参考例 28

2' - (カルボキシメトキシ) - 6' - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ジヒドロカルコン

6' - ヒドロキシ - 2' - (メトキシカルボニルメトキシ) アセトフェノン（1g）および3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンズアルデヒド（0.74g）のエタノール（12mL）懸濁液に水（3mL）および水酸化カリウム（3g）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に10%パラジウム炭素粉末（0.2g）を加え、水素雰囲気下室温で8時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣を水に溶解し、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジエチルエーテルで扱い析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥することにより標記化合物（1.6g）を得た。

【0255】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

2.88 (2H, t, J=7.8Hz), 3.25 (2H, t, J=7.8Hz), 3.69 (2H, t, J=4.9Hz), 3.9

5 (2H, t, J=4.9Hz), 4.73 (2H, s), 4.81 (1H, brs), 6.46 (1H, d, J=8.3Hz),
 6.52 (1H, d, J=8.3Hz), 6.7-6.85 (3H, m), 7.15 (1H, t, J=8.2Hz), 7.23 (1
 H, t, J=8.3Hz), 11.06 (1H, s), 13.06 (1H, brs)

【0256】

参考例 29

2' - (カルボキシメトキシ) - 6' - ヒドロキシ - 4 - (2-ヒドロキシエト
 キシ) ジヒドロカルコン

3 - (2-ヒドロキシエトキシ) ベンズアルデヒドの代わりに4 - (2-ヒド
 ロキシエトキシ) ベンズアルデヒドを用いて、参考例 28 と同様の方法で標記化
 合物を得た。

【0257】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:
 2.8-2.9 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.9-3.95 (2H, m),
 4.72 (2H, s), 4.8 (1H, brs), 6.4-6.55 (2H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.1-7
 .15 (2H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 11.1 (1H, s), 13.05 (1H, brs)

【0258】

参考例 30

4-ヒドロキシ - 3 - {2 - [4 - (3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] エ
 チル} ベンゾフラン

2' - (カルボキシメトキシ) - 6' - ヒドロキシ - 4 - (3-ヒドロキシプロ
 ポキシ) ジヒドロカルコン (2.8 g) の酢酸 (39.4 mL) 溶液に酢酸ナ
 トリウム (17.8 g) および無水酢酸 (17.9 mL) を加え、115°Cで一
 晚攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を
 水 (二回)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後
 、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (10 mL)
 に溶解し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (26 mL) を加え
 、室温で3時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L 塩酸を加え酸性とし、ジエ
 チルエーテルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム
 で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=2/1~1/1)で精製することにより標記化合物(0.45g)を得た。

【0259】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ p.p.m.:

1.8-1.9 (2H, m), 2.85-3.0 (4H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.99 (2H, t, J=6.6Hz), 4.5 (1H, t, J=5.0Hz), 6.6 (1H, d, J=7.9Hz), 6.8-6.85 (2H, m), 6.93 (1H, d, J=7.9Hz), 7.05 (1H, t, J=7.9Hz), 7.1-7.15 (2H, m), 7.48 (1H, s), 9.89 (1H, s)

【0260】

参考例31

4-ヒドロキシ-3-{2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン

2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)ジヒドロカルコンの代わりに2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)ジヒドロカルコンを用いて、参考例30と同様の方法で標記化合物を得た。

【0261】

¹H-NMR (CDC13) δ p.p.m.:

2.95-3.05 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.9-4.0 (2H, m), 4.0-4.1 (2H, m), 5.15 (1H, s), 6.54 (1H, dd, J=7.8Hz, 1.2Hz), 6.7-6.9 (3H, m), 7.0-7.15 (2H, m), 7.21 (1H, t, J=7.8Hz), 7.23 (1H, s)

【0262】

参考例32

4-ヒドロキシ-3-{2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン

2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)ジヒドロカルコンの代わりに2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ジヒドロカルコンを用いて、参考例30と同様の方法で標記化合物を得た。

【0263】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

2.85-3.0 (4H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.94 (2H, t, J=5.0Hz), 4.81 (1H, t, J=5.6Hz), 6.6 (1H, d, J=8.1Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 6.93 (1H, d, J=8.1Hz), 7.05 (1H, t, J=8.1Hz), 7.1-7.5 (2H, m), 7.48 (1H, s), 9.89 (1H, s)

【0264】

実施例 15

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン

4-ヒドロキシ-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン (0.45g) およびイミダゾール (0.11g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10mL) 溶液にtert-ブチルジフェニルシリルクロリド (0.4mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水 (2回) および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩化メチレン (8mL) に溶解し、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル-α-D-グルコピラノース (0.42g) および三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.11mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~3/2) で精製することにより4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)プロポキシ]フェニル}エチル}ベンゾフラン (0.6g)を得た。これをテトラヒドロフラン (8mL) に溶解し、テトラ (n-ブチル) アンモニウムフルオリド (1mol/L) テトラヒドロフラン溶液 (1.9mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/2~1/2)

で精製することにより標記化合物（0.26g）を得た。

【0265】

¹H-NMR (CDC13) δ ppm :

1.81 (1H, t, J=5.5Hz), 1.97 (3H, s), 2.0-2.1 (11H, m), 2.85-3.05 (4H, m), 3.8-3.95 (3H, m), 4.11 (2H, t, J=5.9Hz), 4.17 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.3Hz), 4.29 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.5Hz), 5.15-5.25 (1H, m), 5.3-5.4 (3H, m), 6.75-6.85 (3H, m), 7.0-7.15 (3H, m), 7.15-7.2 (2H, m)

【0266】

実施例16

4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-3-{2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン

4-ヒドロキシ-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランの代わりに4-ヒドロキシ-3-{2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランを用いて、実施例15と同様の方法で標記化合物を得た。

【0267】

¹H-NMR (CDC13) δ ppm :

1.95-2.1 (12H, m), 2.35-2.5 (1H, m), 2.85-3.15 (4H, m), 3.85-4.0 (3H, m), 4.0-4.25 (3H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 5.3-5.45 (3H, m), 6.7-6.85 (4H, m), 7.15-7.3 (4H, m)

【0268】

実施例17

4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-3-{2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン

4-ヒドロキシ-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランの代わりに4-ヒドロキシ-3-{2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランを用いて、実施例15と同様

の方法で標記化合物を得た。

【0269】

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.97 (3H, s), 2.025 (3H, s), 2.032 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85-3.1 (4H, m), 3.85-4.0 (3H, m), 4.05-4.1 (2H, m), 4.17 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.3Hz), 4.29 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.5Hz), 5.15-5.25 (1H, m), 5.3-5.4 (3H, m), 6.75 -6.8 (1H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.0-7.15 (3H, m), 7.15-7.25 (2H, m)

【0270】

実施例18

4-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル]ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル]ベンゾフラン (20mg) のメタノール (2mL) 溶液にナトリウムメトキシド (2.8%メタノール溶液 0.006mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をODS固相抽出法（洗浄溶媒：蒸留水、溶出溶媒：メタノール）で精製することにより標記化合物 (14mg) を得た。

【0271】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.9-2.0 (2H, m), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (3H, m), 3.9 (1H, dd, J=11.9Hz, 2.3Hz), 4.0 (2H, t, J=6.2Hz), 5.18 (1H, d, J=8.1Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.0Hz), 7.05-7.15 (3H, m), 7.18 (1H, t, J=8.0Hz), 7.25 (1H, s)

【0272】

実施例19

4-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル]ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル]ベ

ンゾフランの代わりに4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランを用いて、実施例18と同様の方法で標記化合物を得た。

【0273】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p.p.m.:

2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}, 5.7\text{Hz}$), 3.85 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.9 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 3.95-4.05 (2H, m), 5.18 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.25 (1H, s)

【0274】

実施例20

4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランの代わりに4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランを用いて、実施例18と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 478 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$

【0275】

実施例21

4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-(2-[4-[3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)プロポキシ]フェニル]エチル}ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン (0.23g) およびトリエチルアミン (0.1mL) の塩化メチレ

ン (6 mL) 溶液に氷冷下メタンスルホニルクロリド (0. 042 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を0. 5 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-(2-{4-[3-(メタンスルホニルオキシ)プロポキシ]フェニル}エチル)ベンゾフラン (0. 25 g)を得た。得られた4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-(2-{4-[3-(メタンスルホニルオキシ)プロポキシ]フェニル}エチル)ベンゾフラン (30 mg)をアセトニトリル (0. 5 mL) -エタノール (0. 5 mL) に溶解し、2-アミノエタノール (0. 025 mL) および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、60°Cで三日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をメタノール (3 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液0. 04 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をODS固相抽出法(洗浄溶媒：蒸留水、溶出溶媒：メタノール)で精製することにより標記化合物 (15 mg)を得た。

【0276】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.9-2.0 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=5.6Hz), 2.8 (2H, t, J=7.2Hz), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.65 (4H, m), 3.66 (2H, t, J=5.6Hz), 3.71 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.8Hz), 3.9 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.2Hz), 4.02 (2H, t, J=6.2Hz), 5.18 (1H, d, J=7.4Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.0Hz), 7.05-7.15 (3H, m), 7.18 (1H, t, J=8.0Hz), 7.25 (1H, s)

【0277】

実施例22

4-(β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-(4-{3-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]プロポキシ}フェニル)エチル]ベンゾフラン
2-アミノエタノールの代わりにN-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンを

用いて、実施例21と同様の方法で標記化合物を得た。

【0278】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.9-2.0 (2H, m), 2.3-2.8 (12H, m), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.68 (2H, t, J=6.0Hz), 3.71 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.8Hz), 3.9 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.2Hz), 3.99 (2H, t, J=6.2Hz), 5.18 (1H, d, J=8.0Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.1Hz), 7.05-7.15 (3H, m), 7.18 (1H, t, J=8.1Hz), 7.25 (1H, s)

【0279】

実施例23

4-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-(4-{3-[2-ヒドロキシ-1,1-ジ(メチル)エチルアミノ]プロポキシ}フェニル)エチル]ベンゾフラン

2-アミノエタノールの代わりに2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを用いて、実施例21と同様の方法で標記化合物を得た。

【0280】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05 (6H, s), 1.85-2.0 (2H, m), 2.71 (2H, t, J=7.1Hz), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.45 (3H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.6Hz), 3.9 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.2Hz), 4.02 (2H, t, J=6.1Hz), 5.18 (1H, d, J=7.7Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08 (1H, d, J=8.1Hz), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t, J=8.1Hz), 7.25 (1H, s)

【0281】

実施例24

4-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-(4-{3-[2-ヒドロキシ-1-ビス(ヒドロキシメチル)エチルアミノ]プロポキシ}フェニル)エチル]ベンゾフラン

2-アミノエタノールの代わりにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを

用いて、実施例21と同様の方法で標記化合物を得た。

【0282】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.85-2.0 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.2Hz), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.65 (10H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.7Hz), 3.9 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.2Hz), 4.04 (2H, t, J=6.2Hz), 5.18 (1H, d, J=7.9Hz), 6.8-6.85 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.0Hz), 7.08 (1H, d, J=8.0Hz), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t, J=8.0Hz), 7.25 (1H, s)

【0283】

実施例25

4-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-{4-[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ]フェニル}エチル]ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル]ベンゾフランの代わりに4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル]ベンゾフランを用いて、実施例21と同様の方法で標記化合物を得た。

【0284】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.78 (2H, t, J=5.4Hz), 2.85-3.1 (5H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (3H, m), 3.9 (1H, dd, J=11.8Hz, 2.3Hz), 4.06 (2H, t, J=5.4Hz), 5.18 (1H, d, J=7.9Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08 (1H, d, J=8.1Hz), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1H, s)

【0285】

実施例26

4-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-{4-[2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)エトキシ]フェニル}エチル]ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランの代わりに4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-{2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランを用い、2-アミノエタノールの代わりに3-アミノ-1-プロパノールを用いて実施例21と同様の方法で標記化合物を得た。

【0286】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p.p.m.:

1.7-1.8 (2H, m), 2.77 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.85-3.1 (5H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.7 (3H, m), 3.71 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}, 5.8\text{Hz}$), 3.9 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 4.06 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.18 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.24 (1H, s)

【0287】

実施例27

4-(β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-{2-[4-{2-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチルアミノ]エトキシ}フェニル]エチル}ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランの代わりに4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-{2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランを用い、2-アミノエタノールの代わりに2-アミノ-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例21と同様の方法で標記化合物を得た。

【0288】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p.p.m.:

2.7-2.8 (1H, m), 2.85-3.1 (5H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.7 (8H, m), 3.71 (1H, dd, $J=11.9\text{Hz}, 5.7\text{Hz}$), 3.9 (1H, dd, $J=11.9\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 4.07 (2H,

t, J=5.3Hz), 5.18 (1H, d, J=8.1Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08 (1H, d, J=8.1Hz), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1H, s)

【0289】

実施例28

4-(β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-(4-{2-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-(メチル)エチルアミノ]エトキシ}フェニル)エチル]ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランの代わりに4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-{2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランを用い、2-アミノエタノールの代わりに2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例21と同様の方法で標記化合物を得た。

【0290】

$^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ ppm:

1.02 (3H, s), 2.85-3.1 (5H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.65 (8H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.8Hz), 3.9 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.2Hz), 4.04 (2H, t, J=5.1Hz), 5.18 (1H, d, J=7.5Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.0Hz), 7.08 (1H, d, J=8.0Hz), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t, J=8.0Hz), 7.24 (1H, s)

【0291】

実施例29

4-(β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-(4-{2-[2-ヒドロキシ-1, 1-ジ(メチル)エチルアミノ]エトキシ}フェニル)エチル]ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベ

ンゾフランの代わりに4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル]ベンゾフランを用い、2-アミノエタノールの代わりに2-アミノ-2-メチル-1-プロパンオールを用いて実施例21と同様の方法で標記化合物を得た。

【0292】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p.p.m.:

1.08 (6H, s), 2.85-3.1 (5H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.3-3.55 (5H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}, 5.8\text{Hz}$), 3.9 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 4.05 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 5.18 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.24 (1H, s)

【0293】

実施例30

4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(3-[2-(2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチルアミノ]エトキシ)フェニル]エチル]ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル]ベンゾフランの代わりに4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル]ベンゾフランを用い、2-アミノエタノールの代わりに2-アミノ-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例21と同様の方法で標記化合物を得た。

【0294】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p.p.m.:

2.7-2.8 (1H, m), 2.85-3.1 (5H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.4-3.7 (8H, m), 3.72 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}, 5.7\text{Hz}$), 3.9 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 4.04-4.15 (2H, m), 5.2 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.7-6.9 (3H, m), 6.96 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.09 (m), 7.18 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.24 (1H, s)

(1H, d, J=8.2Hz), 7.1-7.25 (2H, m), 7.3 (1H, s)

【0295】

実施例 3 1

4-(β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-(3-{2-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-(メチル)エチルアミノ]エトキシ}フェニル)エチル]ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランの代わりに4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-{2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランを用い、2-アミノエタノールの代わりに2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例 2 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0296】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.03 (3H, s), 2.85-3.1 (5H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.4-3.55 (7H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.95-4.1 (2H, m), 5.19 (1H, d, J=7.6Hz), 6.65-6.9 (3H, m), 6.96 (1H, d, J=8.3Hz), 7.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.1-7.25 (2H, m), 7.3 (1H, s)

【0297】

実施例 3 2

4-(β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-(3-{2-[2-ヒドロキシ-1-(メチル)エチルアミノ]エトキシ}フェニル)エチル]ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランの代わりに4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-{2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランを用い、2-アミノエタノールの代わりに2-アミ

ノ-2-メチル-1-プロパノールを用いて実施例21と同様の方法で標記化合物を得た。

【0298】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.08 (6H, s), 2.85-3.25 (6H, m), 3.35-3.55 (5H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.72 (1H, dd, J=11.9Hz, 5.7Hz), 3.9 (1H, dd, J=11.9Hz, 2.2Hz), 3.95-4.1 (2H, m), 5.19 (1H, d, J=7.7Hz), 6.65-6.9 (3H, m), 6.96 (1H, d, J=7.6Hz), 7.08 (1H, d, J=8.2Hz), 7.1-7.25 (2H, m), 7.29 (1H, s)

【0299】

参考例33

3-[2-[4-(2-カルボキシエチル)フェニル]エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン

6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)アセトフェノン(1g)および4-ホルミルケイヒ酸(0.79g)のエタノール(10mL)懸濁液に水(2mL)および水酸化カリウム(3g)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に10%パラジウム炭素粉末(0.2g)を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣に2mol/L塩酸を加え、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより4-(2-カルボキシエチル)-2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシヒドロカルコン(1.55g)を得た。これを酢酸(12mL)に溶解し、酢酸ナトリウム(8.6g)および無水酢酸(8.6mL)を加え、15℃で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で二回洗浄後、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、水層を分離した。水層に2mol/L塩酸を加え酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製することにより標記化合物(0.29g)を得た。

【0300】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

2.45-2.55 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 2.85-3.0 (4H, m), 6.6 (1H, dd, J=8.0Hz, 0.7Hz), 6.93 (1H, dd, J=8.0Hz, 0.7Hz), 7.05 (1H, t, J=8.0Hz), 7.1-7.2 (4H, m), 7.5 (1H, s), 9.9 (1H, s), 12.08 (1H, s)

【0301】

実施例 33

3-[2-(4-{2-[1-カルバモイル-1-(メチル)エチルカルバモイル]エチル}フェニル)エチル]-4-(β-D-グルコピラノシリオキシ)ベンゾフラン

3-{2-[4-(2-カルボキシエチル)フェニル]エチル}-4-ヒドロキシベンゾフラン(50mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液に2-アミノ-2-メチルプロピオニアミド(33mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(33mg)、トリエチルアミン(0.047mL)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(93mg)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩化メチレン(5mL)に溶解し、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル-α-D-グルコピラノース(0.12g)を加えた後、氷冷下三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体(0.032mL)を加えた。室温で30分間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1~塩化メチレン/メタノール=20/1)で精製して4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-(4-{2-[1-カルバモイル-1-(メチル)エチルカルバモイル]エチル}フェニル)エチル]ベンゾフラン(57mg)を得た。これをメタノール(2mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液 0.015mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をODS固相抽出法(洗浄溶媒:蒸留水、溶出溶媒:メタノール)で精製することにより標記化合物(36mg)を得た。

【0302】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.36 (3H, s), 1.37 (3H, s), 2.47 (2H, t, J=7.6Hz), 2.86 (2H, t, J=7.6Hz), 2.9-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.8Hz), 3.91 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.2Hz), 5.18 (1H, d, J=7.8Hz), 6.96 (1H, d, J=8.1Hz), 7.05-7.25 (6H, m), 7.26 (1H, s)

【0303】

参考例34

3-[2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン

6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)アセトフェノン(2.24g)および4-アセチルアミノベンズアルデヒド(2.45g)のエタノール(30mL)混合物に水(10mL)および水酸化カリウム(6.73g)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に2mol/L塩酸(70mL)を加え、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより4-アセチルアミノ-2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシカルコン(3.35g)を得た。得られた4-アセチルアミノ-2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシカルコン(3.3g)および10%パラジウム炭素粉末(1g)のメタノール(50mL)混合物を水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸(13.2mL)に溶解し、酢酸ナトリウム(4.77g)および無水酢酸(4.8mL)を加え、115℃で20時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール(10mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液5mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣に1mol/L塩酸(30mL)および酢酸エチルを加え1時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒

を減圧下留去した。残渣を塩化メチレン-メタノールで扱い析出した結晶を濾取し、塩化メチレンで洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物（0.86 g）を得た。

【0304】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.1 (3H, s), 2.95-3.05 (4H, m), 6.56 (1H, dd, J=7.8Hz, 0.6Hz), 6.88 (1H, dd, J=8.4Hz, 0.6Hz), 7.0-7.05 (1H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.35-7.45 (2H, m)

【0305】

実施例34

3-[2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル]-4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

3-[2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン (30 mg) および2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-グルコピラノース (64 mg) の塩化メチレン (3 mL) 混合物に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.013 mL) を加え、室温で三日間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=2/3~1/2) で精製して3-[2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル]-4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン (38 mg)を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.02 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=6/1) で精製することにより標記化合物 (12 mg)を得た。

【0306】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.1 (3H, s), 2.9-3.6 (8H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.5Hz), 3.9 (1H, d, J=12.1Hz, 2.3Hz), 5.18 (1H, d, J=7.4Hz), 6.96 (1H, d, J=8.0Hz), 7.08 (1H, d, J=8.0Hz), 7.15-7.2 (3H, m), 7.27 (1H, s), 7.35-7.45 (2H, m)

【0307】

参考例35

3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン

3-[2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン (1.2 g) のn-ブロパノール (4 mL) - 5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (8 mL) 混合物を一晩加熱還流した。反応混合物を室温に冷却後、2 mol/L 塩酸 (21 mL) を加えた。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をn-ヘキサン-酢酸エチルで扱い、析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥することにより標記化合物 (0.51 g)を得た。

【0308】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.85-3.0 (4H, m), 6.55 (1H, dd, J=8.0Hz, 0.7Hz), 6.65-6.7 (2H, m), 6.87 (1H, dd, J=8.2Hz, 0.7Hz), 6.95-7.0 (2H, m), 7.0-7.05 (1H, m), 7.19 (1H, s)

【0309】

実施例35

4-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-(4-メタンスルホニルアミノフェニル)エチル]ベンゾフラン

3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン (0.3 g) および2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル-α-D-グルコピラノース (0.65 g) の塩化メチレン (5 mL) 混合物に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.23 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで

乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=1/1～1/2～1/5）で精製して3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン(0.36g)を得た。得られた3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン(50mg)の塩化メチレン(3mL)溶液にピリジン(0.017mL)およびメタンスルホニルクロリド(0.013mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を0.5mol/L塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をVARIAN社製BOND ELUT-SCX（溶出溶媒：メタノール）で精製することにより4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-メタンスルホニルアミノフェニル)エチル]ベンゾフラン(40mg)を得た。これをメタノール(3mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液 0.02mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール=8/1）で精製することにより標記化合物(19mg)を得た。

【0310】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.91 (3H, s), 2.95-3.25 (4H, m), 3.4-3.6 (4H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.7Hz), 3.9 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.3Hz), 5.18 (1H, d, J=7.9Hz), 6.96 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08 (1H, d, J=8.2Hz), 7.1-7.25 (5H, m), 7.28 (1H, s)

【0311】

実施例36

3-[2-(4-ホルミルアミノフェニル)エチル]-4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

メタンスルホニルクロリドの代わりに酢酸亜酸無水物を用いて、実施例35と同様の方法で標記化合物を得た。

【0312】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.9-3.25 (4H, m), 3.4-3.65 (4H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.6Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 5.19 (1H, d, J=7.9Hz), 6.96 (1H, d, J=8.1Hz), 7.0-7.5 (7H, m), 8.22 (0.75H, s), 8.63 (0.25H, s)

【0313】

実施例37

4-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-(4-ウレイドフェニル)エチル]ベンゾフラン

3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン(0.3g)および2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル-α-D-グルコピラノース(0.65g)の塩化メチレン(5mL)混合物に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体(0.23mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/2~1/5)で精製して3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)ベンゾフラン(0.36g)を得た。得られた3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)ベンゾフラン(50mg)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液にトリメチルシリルイソシアナート(0.014mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を0.5mol/L塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をVARIAN社製BOND ELUT-SCX(溶出溶媒: メタノール)

で精製することにより 4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-ウレイドフェニル)エチル]ベンゾフラン(20mg)を得た。これをメタノール(3mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液0.02mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール=5/1)で精製することにより標記化合物(4mg)を得た。

【0314】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.9-3.25 (4H, m), 3.4-3.65 (4H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.7Hz), 3.9 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.2Hz), 5.18 (1H, d, J=7.7Hz), 6.96 (1H, d, J=8.2Hz), 7.05-7.3 (7H, m)

【0315】

参考例36

3-[2-(4-プロモフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン-6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)アセトフェノン(2.24g)および4-プロモベンズアルデヒド(2.78g)のエタノール(30mL)混合物に水(10mL)および水酸化カリウム(6.73g)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に2mol/L塩酸(70mL)を加え、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより4-プロモ-2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシカルコン(3.77g)を得た。得られた4-プロモ-2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシカルコン(3.7g)のベンゼン(150mL)懸濁液にトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)クロリド(1.82g)およびトリエチルシラン(6.2mL)を加え、70℃で一晩攪拌した。反応混合物に2mol/L水酸化ナトリウム水溶液およびジエチルエーテルを加え、水層を分離した。水層をジエチルエーテルで洗浄後、濃塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水お

および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をn-ヘキサン-酢酸エチルで扱い、析出した結晶を濾取し、n-ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥することにより4-ブロモ-2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシジヒドロカルコン(1.1g)を得た。これを酢酸(4.15mL)に溶解し、酢酸ナトリウム(1.5g)および無水酢酸(1.5mL)を加え、115°Cで一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール(10mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液1.5mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣に1mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)して標記化合物(0.85g)を得た。

【0316】

¹H-NMR(CDC13) δ ppm:

2.95-3.1(4H, m), 5.03(1H, s), 6.54(1H, dd, J=7.6Hz, 1.1Hz), 7.05-7.15(4H, m), 7.19(1H, s), 7.35-7.45(2H, m)

【0317】

参考例37

3-(2-[4-[1-アミノ-1-(ベンジルオキシカルボニルイミノ)メチル]フェニル]エチル)-4-ヒドロキシベンゾフラン
 3-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン(0.5g)、シアノ化ナトリウム(0.23g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(91mg)およびヨウ化第一銅(30mg)のアセトニトリル(5mL)懸濁液を三日間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製して3-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン(0.14g)を

得た。ヘキサメチルジシラザン（0. 35 mL）のジエチルエーテル（2 mL）溶液に、氷冷下 n-ブチルリチウム（2. 46 mol/L n-ヘキサン溶液 0.7 mL）を加え、同温で10分間攪拌した。反応混合物に3-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン（0. 13 g）のジエチルエーテル（3 mL）溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L 塩酸を加え、ジエチルエーテルで2回洗浄した。水層に2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、塩化メチレン/メタノール=5/1 混合溶媒で3回抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより3-[2-(4-カルバミミドイルフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン（0. 11 g）を得た。これを1, 4-ジオキサン（5 mL）-1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液（5 mL）に溶解し、クロロギ酸ベンジル（0. 1 mL）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に1 mol/L 塩酸（5 mL）を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1）で精製することにより標記化合物（3.5 mg）を得た。

【0318】

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

3.0-3.05 (4H, m), 4.71 (1H, d, J=5.8Hz), 5.23 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 6.58 (1H, dd, J=7.5Hz, 0.8Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.2-7.5 (8H, m), 7.75-7.8 (2H, m)

【0319】

実施例38

3-[2-(4-カルバミミドイルフェニル)エチル]-4-(β-D-グルコピラノシリオキシ)ベンゾフラン

3-(2-{4-[1-アミノ-1-(ベンジルオキシカルボニルイミノ)メチル]フェニル}エチル)-4-ヒドロキシベンゾフラン（3.0 mg）および2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル-

α -D-グルコピラノース (4.3 mg) の塩化メチレン (3 mL) 混合物に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.009 mL) を加え、室温で三日間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル = 1/1 ~ 2/3）で精製して 4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) -3- (2- {4- [1-アミノ-1- (ベンジルオキシカルボニルイミノ) メチル] フェニル} エチル) ベンゾフラン (4.2 mg) を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (2.8% メタノール溶液 0.02 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール = 10/1）で精製して 3- (2- {4- [1-アミノ-1- (ベンジルオキシカルボニルイミノ) メチル] フェニル} エチル) -4- (β -D-グルコピラノシルオキシ) ベンゾフラン (2.0 mg) を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素粉末 (1.0 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 2 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (1.3 mg) を得た。

【0320】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

3.05-3.6 (8H, m), 3.72 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.5Hz), 3.91 (1H, dd, J=12.1Hz, 1.9Hz), 5.2 (1H, d, J=7.1Hz), 6.98 (1H, d, J=8.2Hz), 7.08 (1H, d, J=8.2Hz), 7.2 (1H, t, J=8.2Hz), 7.27 (1H, s), 7.41 (2H, d, J=8.2Hz), 7.67 (2H, d, J=8.2Hz)

【0321】

参考例 38

3- [2- (4-カルボキシフェニル) エチル] -4-ヒドロキシベンゾフラン
2' -ベンジルオキシ-6' -ヒドロキシアセトフェノン (2.42 g) およ

ビテレフタルアルデヒド酸メチル（2.46 g）のエタノール（50 mL）混合物に水（15 mL）および水酸化カリウム（6.73 g）を加え、50°Cで一晩攪拌した。反応混合物に2 mol/L 塩酸（70 mL）を加え、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより2'-(ベンジルオキシ)-4-カルボキシ-6'-ヒドロキシカルコン（3.55 g）を得た。これをN,N-ジメチルホルムアミド（35 mL）に溶解し、炭酸カリウム（3.88 g）およびプロモ酢酸メチル（1.95 mL）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール（20 mL）-酢酸エチル（10 mL）に溶解し、10%パラジウム炭素粉末（1 g）を加え、水素雰囲気下室温で7時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣をn-ヘキサンで扱い析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥して6'-(ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)-4-(メトキシカルボニルメトキシカルボニル)ジヒドロカルコン（2.56 g）を得た。これをメタノール（17 mL）に懸濁し、ナトリウムメトキシド（28%メタノール溶液3.35 mL）を加え、一晩加熱還流した。反応混合物を室温に冷却後、1 mol/L 塩酸（30 mL）を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にメタノール（25 mL）および2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液（50 mL）を加え、60°Cで一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、2 mol/L 塩酸（55 mL）および水（50 mL）を加え、室温で1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥して2-(カルボキシ-3-[2-(4-カルボキシフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン（1.45 g）を得た。これをキノリン（12 mL）に懸濁し、触媒量の銅粉末を加え、200°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、1 mol/L 塩酸および酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した。濾液より有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール=20/1）で精製することにより標記化合物（80 mg）を得た。

【0322】

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

3.0-3.15 (4H, m), 6.55-6.6 (1H, m), 6.85-6.9 (1H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.3-7.35 (2H, m), 7.9-7.95 (2H, m)

【0323】

参考例39

3-[2-(4-カルバモイルフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン

3-[2-(4-カルボキシフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン (80 mg)、炭酸水素アンモニウム (90 mg) およびピリジン (0.091 mL) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 混合物にジテルト-ブチルジカーボネート (0.25 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に0.5 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (5 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液 0.1 mL) を加え、50°Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、1 mol/L 塩酸 (0.52 mL) を加え、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール = 30/1) およびVARIANT社製BOND ELUT-SAX (溶出溶媒：メタノール) で順次精製することにより標記化合物 (50 mg)を得た。

【0324】

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

3.0-3.15 (4H, m), 6.57 (1H, dd, J=7.9Hz, 0.6Hz), 6.88 (1H, dd, J=8.2Hz, 0.6Hz), 7.0-7.1 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.25-7.35 (2H, m), 7.75-7.8 (2H, m)

【0325】

実施例39

3-[2-(4-カルバモイルフェニル)エチル]-4-(β-D-グルコピラ

ノシルオキシ) ベンゾフラン

3-[2-(4-カルバモイルフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン(5.0mg)および2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-グルコピラノース(9.6mg)の塩化メチレン(3mL)混合物に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体(0.022mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール=20/1)で精製して4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-カルバモイルフェニル)エチル]ベンゾフラン(8.0mg)を得た。これをメタノール(3mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(2.8%メタノール溶液0.02mL)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩化メチレンで扱い、析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥することにより標記化合物(1.3mg)を得た。

【0326】

¹H-NMR(CD₃OD) δ ppm:

3.0-3.6 (8H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.8Hz), 3.91 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.2Hz), 5.19 (1H, d, J=7.9Hz), 6.97 (1H, d, J=7.7Hz), 7.09 (1H, d, J=8.2Hz), 7.15-7.25 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.3-7.35 (2H, m), 7.75-7.8 (2H, m)

【0327】

参考例40

6'-ヒドロキシ-2'-テトラヒドロピラニルオキシアセトフェノン-2',6'-ジヒドロキシアセトフェノン(5.0g)をジオキサン(2.0mL)および3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(1.6mL)に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物(0.21g)を加え、室温下に1.5時間攪拌した。反

応混合液をジエチルエーテルで希釈し、5%炭酸カリウム水溶液で洗浄した。有機層を2mo1/L水酸化ナトリウム水溶液で抽出した後、水層を氷冷下2mo1/L塩酸でpHがおよそ8になるまで中和し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、標記化合物(5.64g)を得た。

【0328】

¹H-NMR(CDC13) δ ppm:

1.60-2.00 (6H, m), 2.75 (3H, s), 3.70-3.75 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 5.53 (1H, d, J=2.9Hz), 6.59 (1H, dd, J=8.4, 1.0Hz), 6.70 (1H, dd, J=8.4, 1.0Hz), 7.32 (1H, t, J=8.4Hz), 13.08 (1H, s)

【0329】

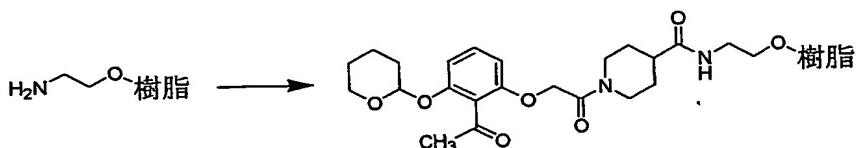
実施例40

3-[2-(フラン-2-イル)エチル]-4-(β -D-グルコピラノシリオキシ)ベンゾフラン

工程1)

【0330】

【化15】



【0331】

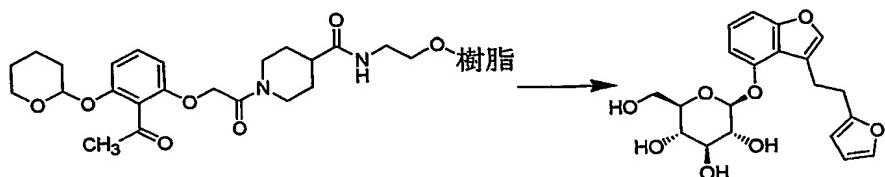
Argo gel(登録商標)-NH₂樹脂(アルゴノート社製: 0.43mm^oL/g: 5.0g)をN, N-ジメチルホルミアミドに懸濁させ室温で30分間放置した後、余分な溶媒を除いた。N-9-(フルオレニルメトキシカルボニル)ペペリジン-4-カルボン酸(3.78g)及び1-ヒドロキシベンゾトリゾール(1.45g)をN, N-ジメチルホルミアミド(50mL)に溶解し、水冷下、N, N-ジイソプロピルカルボジイミド(1.68mL)を加え、10分間攪拌した。反応溶液を上述の樹脂に加え、室温で20時間攪拌した。余分な溶媒を除き、さらに樹脂を塩化メチレンで3回、N, N-ジメチルホルムアミ

ドで3回、塩化メチレンで3回洗浄した。同様の洗浄操作をさらに2回繰り返した。得られた樹脂を2%1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデー7-センのN, N-ジメチルホルムアミド溶液で室温下に1時間処理した。溶媒を除いた後、さらに2%1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデー7-センのN, N-ジメチルホルムアミド溶液で30分間処理した。溶媒を除いた後、塩化メチレンで3回、N, N-ジメチルホルムアミドで3回、塩化メチレンで6回、N, N-ジメチルホルムアミドで3回、塩化メチレンで3回洗浄した。得られた樹脂を塩化メチレンに懸濁させ室温で30分間放置した後、余分な溶媒を除いた。プロモ酢酸(2.99g)の塩化メチレン(25mL)溶液にN, N-ジイソプロピルカルボジイミド(1.68mL)を加え、室温下に2時間攪拌した。生成した沈殿を濾去し、濾液を上述の樹脂に加えた後、4-ジメチルアミノピリジン(0.026g)の塩化メチレン(1mL)溶液及び、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(2.24mL)を加え、室温で20時間攪拌した。溶媒を除いた後、塩化メチレンで3回洗浄した。同様の縮合操作を再度繰り返した。溶媒を除いた後、塩化メチレンで6回、N, N-ジメチルホルムアミドで3回、塩化メチレンで6回、N, N-ジメチルホルムアミドで3回、塩化メチレンで3回洗浄した。得られた樹脂をN, N-ジメチルホルムアミドに懸濁させ室温で30分攪拌した後、余分な溶媒を除いた。6'-ヒドロキシ-2'-テトラヒドロピラニルオキシアセトフェノン(2.03g)のN, N-ジメチルホルムアミド(35mL)溶液を上述の樹脂に加えた後、炭酸カリウム(2.08g)を加え、室温で20時間攪拌した。溶媒を除いた後、50%テトラヒドロフラン水溶液で5回、メタノールで3回、N, N-ジメチルホルムアミドで3回、塩化メチレンで3回洗浄した。得られた樹脂は減圧下に乾燥した。

工程2)

【0332】

【化16】



【0333】

工程1で得られた樹脂（0.70 g）をエタノールに懸濁させ30分間室温で放置した後、余分な溶媒を除いた。2-フルアルデヒド（0.15 g）のエタノール（5 mL）溶液、エタノール（2 mL）及び、5 mol/L水酸化カリウム水溶液（0.3 mL）を上述の樹脂に加え、室温下に15時間攪拌した。溶媒を除いた後メタノールで3回、N,N-ジメチルホルムアミドで3回、塩化メチレンで6回洗浄した。得られた樹脂をベンゼンに懸濁させ、室温で30分間放置した後、余分な溶媒を除いた。トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I）クロリド（0.084 g）のベンゼン（5 mL）懸濁液、ベンゼン（2 mL）及びトリエチルシラン（0.48 mL）を上述の樹脂に加え、70℃で3時間攪拌した。溶媒を除いた後、塩化メチレンで5回、N,N-ジメチルホルムアミドで5回、メタノールで5回、N,N-ジメチルホルムアミドで3回洗浄した。得られた樹脂にN,N-ジメチルホルムアミドを加え5分間攪拌後、余分な溶媒を除いた。ナトリウムtert-ブトキシド（0.087 g）のN,N-ジメチルホルムアミド（5 mL）懸濁液及びN,N-ジメチルホルムアミド（2 mL）を上述の樹脂に加え、室温下に3時間攪拌した。反応混合物に少量の水を加え、溶媒を除いた後、N,N-ジメチルホルムアミドで3回、塩化メチレンで3回、N,N-ジメチルホルムアミドで3回、塩化メチレンで3回洗浄した。得られた樹脂をエタノールに懸濁し、30分間攪拌した後、余分な溶媒を除いた。樹脂にp-トルエンスルホン酸一水和物（0.12 g）のエタノール（5 mL）溶液及びエタノール（2 mL）を加えた後、70℃で3時間攪拌した。溶媒を除いた後、樹脂をエタノールで3回、塩化メチレンで3回、メタノールで3回、N,N-ジメチルホルムアミドで3回、塩化メチレンで3回洗浄した。得られた樹脂に2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -

D-グルコピラノース (0.45 g) の塩化メチレン (5 mL) 溶液、塩化メチレン (2 mL) 及び三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.11 mL) を加え、室温下に8時間攪拌した。溶媒を除き、塩化メチレンで5回、N, N-ジメチルホルムアミドで5回、メタノールで5回洗浄した。得られた樹脂をエタノールに懸濁させ、室温で30分間放置した後、余分な溶媒を除き、エタノール (3.5 mL) 及び、5 mol/L水酸化カリウム水溶液 (3.5 mL) を加え、70°Cで5時間、室温で20時間攪拌した。樹脂を濾別し、さらにエタノールで洗浄した。洗液は併せて濃縮し、水 (10 mL) に懸濁させた後、クエン酸にて中和し、ODS固相抽出法 (洗浄溶媒：水、溶出溶媒：メタノール) で精製した後、減圧下に濃縮した。得られた残渣と触媒量の銅粉末のキノリン (1 mL) 懸濁液を200°Cで1時間加熱した。不溶物を濾去し、さらにメタノールで洗浄した。洗液は併せて高真空下、遠心濃縮した後、逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製CAPCELL PAK UG5 ODS, 5 μm, 120 Å, 20×50 mm, リニアグレージェント, 水/アセトニトリル=90/10~10/90) で精製した後、減圧下に濃縮し、標記化合物 (0.006 g)を得た。

MS (ESI, m/z) : 408 [M+NH₄]⁺

【0334】

実施例41

4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(2-ピリジル)エチル]ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに2-ホルミルピリジンを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 402 [M+H]⁺

【0335】

実施例42

4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(3-ピリジル)エチル]ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに3-ホルミルピリジンを用いて、実施例40と

同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 402 [M+H] +

【0336】

実施例43

4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-ピリジル)エチル]ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-ホルミルピリジンを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 402 [M+H] +

【0337】

実施例44

4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-メトキシベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 448 [M+NH₄] +

【0338】

実施例45

3-[2-(ベンゾフラン-2-イル)エチル]-4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに2-ホルミルベンゾフランを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 458 [M+NH₄] +

【0339】

実施例46

3-[2-(4-ジメチルアミノフェニル)エチル]-4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-ジメチルアミノベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 444 [M+H] +

【0340】

実施例47

3-[2-(4-カルボキシフェニル)エチル]-4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)ベンズアルデヒド

2-フルアルデヒドの代わりにテレタルアルデヒド酸メチルを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 462 [M+NH₄] +

【0341】

実施例48

4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-[3-(フェニル)フェニル]エチル]ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに3-フェニルベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 494 [M+NH₄] +

【0342】

実施例49

4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-メタンスルホニルフェニル)エチル]ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-メタンスルホニルベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 496 [M+NH₄] +

【0343】

実施例50

3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-アセチルアミノベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 416 [M+H] +

【0344】

実施例51

3-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-4-(β -D-グルコピラノシリオキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに2-フルオロベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 436 [M+NH₄] ⁺

【0345】

実施例52

3-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-4-(β -D-グルコピラノシリオキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに3-フルオロベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 436 [M+NH₄] ⁺

【0346】

実施例53

3-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-(β -D-グルコピラノシリオキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-フルオロベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 436 [M+NH₄] ⁺

【0347】

実施例54

4-(β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-(2,4-ジメチルフェニル)エチル]ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに2,4-ジメチルベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 446 [M+NH₄] ⁺

【0348】

実施例 5 5

3 - [2 - (4-エチルフェニル) エチル] - 4 - (β -D-グルコピラノシリ
オキシ) ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-エチルベンズアルデヒドを用いて、実施例
4 0 と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (E S I, m/z) : 446 [M+NH₄] +

【0349】

実施例 5 6

4 - (β -D-グルコピラノシリオキシ) - 3 - [2 - (3, 4-ジメチルフェ
ニル) エチル] ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに3, 4-ジメチルベンズアルデヒドを用いて、
実施例 4 0 と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (E S I, m/z) : 446 [M+NH₄] +

【0350】

実施例 5 7

4 - (β -D-グルコピラノシリオキシ) - 3 - [2 - (4-イソプロピルフェ
ニル) エチル] ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-イソプロピルベンズアルデヒドを用いて、
実施例 4 0 と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (E S I, m/z) : 460 [M+NH₄] +

【0351】

実施例 5 8

3 - [2 - (2-クロロフェニル) エチル] - 4 - (β -D-グルコピラノシリ
オキシ) ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに2-クロロベンズアルデヒドを用いて、実施例
4 0 と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (E S I, m/z) : 452 [M+NH₄] +

【0352】

実施例 5 9

3-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-4-(β -D-グルコピラノシリ
オキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに3-クロロベンズアルデヒドを用いて、実施例
40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 452 [M+NH₄] +

【0353】

実施例60

3-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-4-(β -D-グルコピラノシリ
オキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-クロロベンズアルデヒドを用いて、実施例
40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 452 [M+NH₄] +

【0354】

実施例61

3-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-4-(β -D-グルコピラノシリ
オキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-エトキシベンズアルデヒドを用いて、実施
例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 462 [M+NH₄] +

【0355】

実施例62

4-(β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-(4-メチルチオフェニ
ル)エチル]ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-メチルチオベンズアルデヒドを用いて、実
施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 464 [M+NH₄] +

【0356】

実施例63

4-(β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-(ナフタレン-2-イル

) エチル] ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに2-ナフトアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (E S I, m/z) : 468 [M+NH₄] +

【0357】

実施例64

3-[2-(4-ブチルフェニル)エチル]-4-(β -D-グルコピラノシリオキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-ブチルベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (E S I, m/z) : 474 [M+NH₄] +

【0358】

実施例65

4-(β -D-グルコピラノシリオキシ)-3-[2-(4-イソブチルフェニル)エチル]ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-イソブチルベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (E S I, m/z) : 474 [M+NH₄] +

【0359】

試験例1

ヒトSGLT1活性阻害作用確認試験

1) ヒトSGLT1のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

ヒト小腸由来の総RNA (O r i g e n e) を、オリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR增幅用cDNAライブラリーを作成した。このcDNAライブラリーを鑄型として、Hedigerらにより報告されたヒトSGLT1 (ACCESSION:M24847) の1番から2005番までの塩基配列をPCR法により增幅し、p cDNA 3. 1 (-) (Invitrogen) のマルチクローニング部位に挿入した。挿入したDNAの塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

【0360】

2) ヒトSGLT1発現株の樹立

ヒトSGLT1発現ベクターをScaIで消化して直鎖状DNAとした後、CHO-K1細胞にリポフェクション法（Effectene Transfection Reagent: QIAGEN）にて導入した。1mg/mL G418 (LIFE TECHNOLOGIES) にてネオマイシン耐性細胞株を得、後述する方法にてメチル- α -D-グルコピラノシドの取り込み活性を測定した。最も強い取り込み活性を示した株を選択してCS1-5-11Dとし、以後、200 μ g/mLのG418存在下で培養した。

【0361】

3) メチル- α -D-グルコピラノシド (α -MG) 取り込み阻害活性の測定

96穴プレートにCS1-5-11Dを3×10⁴個/穴で播種し、2日間培養した後に取り込み実験に供した。取り込み用緩衝液 (140mM塩化ナトリウム、2mM塩化カリウム、1mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウム、10mM2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5mMトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液pH7.4)には、非放射ラベル体(Sigma)と¹⁴Cラベル体(Amersham Pharmacia Biotech)の α -MG混合物を最終濃度が1mMとなるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルホキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して1mM α -MGを含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて140mMの塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製した。培養したCS1の培地を除去し、前処置用緩衝液(α -MGを含まない基礎取り込み用緩衝液)を1穴あたり180 μ L加え、37℃で10分間静置した。同一操作をもう1度繰り返した後、前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液および基礎取り込み用緩衝液を1穴当たり75 μ Lずつ加え37℃で静置した。1時間後に測定用緩衝液を除去し、1穴当たり180 μ Lの洗浄用緩衝液(10mM非ラベル体 α -MGを含む基礎取り込み用緩衝液)で2回洗浄した。1穴当たり75 μ Lの0.2mol/L水酸化ナトリウムで細胞

を溶解し、その液をピコプレート（Packard）に移した。150μLのマイクロシンチ40（Packard）を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター・トップカウント（Packard）にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度におけるメチル- α -D-グルコピラノシドの取り込み量を算出した。試験化合物がメチル- α -D-グルコピラノシドの取り込みを50%阻害する濃度（IC₅₀値）を、ロジットプロットにより算出した。その結果は表1の通りである。

【0362】

【表1】

試験化合物	IC ₅₀ 値 (nM)
実施例 7	15
実施例 24	25

【0363】

試験例2

ヒトSGLT2活性阻害作用確認試験

1) ヒトSGLT2のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

ヒト腎臓由来の総RNA（O r i g e n e）を、オリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作成した。このcDNAライブラリーを鑄型として、R. G. W e l l s らにより報告されたヒトSGLT2（ACCESSION：M95549, M95299）の2番から2039番までの塩基配列をPCR法により増幅し、p cDNA 3. 1 (-) (Invitrogen) のマルチクローニング部位に挿入した。挿入したDNAの塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

【0364】

2) ヒトSGLT2安定発現株の樹立

ヒトSGLT2発現ベクターをScaIで消化して直鎖状DNAとした後、CHO-K1細胞にリポフェクション法（Effectene Transfec

tion Reagent : QIAGEN) にて導入した。1 mg/mL G418 (LIFE TECHNOLOGIES) にてネオマイシン耐性細胞株を得、後述する方法にてメチル- α -D-グルコピラノシドの取り込み活性を測定した。最も強い取り込み活性を示した株を選択してCS2-5Eとし、以後、200 μ g/mLのG418存在下で培養した。

【0365】

3) メチル- α -D-グルコピラノシド (α -MG) 取り込み阻害活性の測定
96穴プレートにCS2-5Eを 3×10^4 個/穴で播種し、2日間培養した後に取り込み実験に供した。取り込み用緩衝液 (140 mM 塩化ナトリウム、2 mM 塩化カリウム、1 mM 塩化カルシウム、1 mM 塩化マグネシウム、10 mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5 mM トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4) には、非放射ラベル体 (Sigma) と¹⁴Cラベル体 (Amersham Pharmacia Biotech) の α -MGを最終濃度が1 mMとなるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルフォキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して1 mM α -MGを含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて140 mMの塩化コリンを含む基礎取り込み用緩衝液を調製した。培養した細胞の培地を除去し、前処置用緩衝液 (α -MGを含まない基礎取り込み用緩衝液) を1穴あたり 180μ L加え、37°Cで10分間静置した。同一操作をもう1度繰り返した後、取り込み用緩衝液を除去し、測定用緩衝液および基礎取り込み用緩衝液を1穴当たり 75μ Lずつ加え37°Cで静置した。1時間後に測定用緩衝液を除去し、1穴当たり 180μ Lの洗浄用緩衝液 (10 mM 非ラベル体 α -MGを含む基礎取り込み用緩衝液) で2回洗浄した。1穴当たり 75μ Lの0.2 mol/L 水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート (Packard) に移した。 150μ Lのマイクロシンチ40 (Packard) を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンタートップカウント (Packard) にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度における

けるメチル- α -D-グルコピラノシドの取り込み量を算出した。試験化合物がメチル- α -D-グルコピラノシドの取り込みを50%阻害する濃度（IC₅₀値）を、ロジットプロットにより算出した。その結果は表2の通りである。

【0366】

【表2】

試験化合物	IC ₅₀ 値 (nM)
実施例 2	6
実施例 3	41
実施例 4 3	12

【0367】

【発明の効果】

本発明の前記一般式（I）で表される縮合複素環誘導体、その薬理学的に許容される塩およびそれらのプロドラッグは、ヒトSGLT活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害し、或いは腎臓でのグルコースの再吸収を抑制して、血糖値の上昇を抑制若しくは血糖値を低下することができる。それ故、本発明により、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症等の、高血糖症に起因する疾患に対する優れた予防または治療剤を提供することができる。

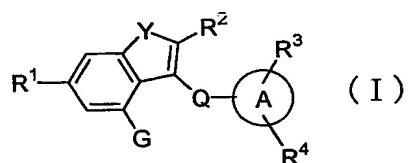
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れたヒトSGLT活性阻害作用を発現し、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤として有用な縮合複素環誘導体を提供する。

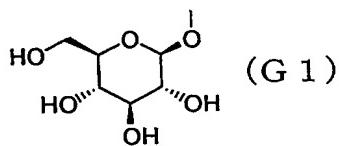
【解決手段】

【化1】



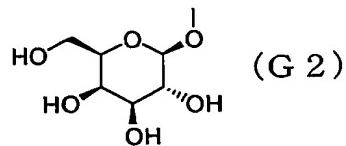
(R¹ は H、ハロゲン、OH 等；R² は H、ハロゲン又はアルキル；R³ 及び R⁴ は H、OH、ハロゲン等；Q は アルキレン等；環 A は アリール又はヘテロアリール；G は

【化2】



又は

【化3】



) で表される化合物、その薬理学的に許容される塩及びそれらのプロドラッグ。当該化合物を有効成分として含有させることにより、優れたヒトSGLT1及び／又は2活性阻害剤を製造することができる。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-097152
受付番号	50300536746
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 4月 1日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 3月31日

次頁無

特願 2003-097152

出願人履歴情報

識別番号

[000104560]

1. 変更年月日

[変更理由]

住所
氏名

1990年 8月31日

新規登録

長野県松本市芳野19番48号
キッセイ薬品工業株式会社